



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Keytruda (pembrolizumabum)**
w ramach programu lekowego B.159:
**„Leczenie chorych na raka szyjki macicy
(ICD-10: C53)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.18.2025

Data ukończenia: 14.05.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGUS	nieprawidłowe komórki gruczołowe trudne do jednoznacznej interpretacji (ang. atypical Glandular Cells of Undetermined Significance)
AIS	Gruczolakorak in situ
AKL	analiza kliniczna
ASC-H	atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w którym nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia (HSIL) (ang. atypical squamous cells – cannot exclude HSIL)
ASC-US	atypowe komórki nabłonka płaskiego szyjki macicy o nieokreślonym znaczeniu (ang. atypical squamous cells of undetermined significance)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet
BRT	brachyterapia
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCRT	jednoczesna chemioradioterapia (ang. concurrent chemoradiation)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	chemioterapia
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIN 1	śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy małego stopnia (dysplazja małego stopnia) (ang. cervical intraepithelial neoplasia)
CIN 2	dysplazja średniego stopnia
CIN 3	dysplazja dużego stopnia
CIS	Rak in situ
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie
CR+PR+SD	Kontrola choroby
CRT	chemioradioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
EBRT	radioterapia wiązkami zewnętrznymi (ang. external beam radiotherapy)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GEICO	The Spanish Gynecologic Cancer Research Group
GUS	Główny Urząd Statystyczny
Gy	grej, jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI;
HAS	Haute Autorité de Santé

HPV	wirus brodawczaka ludzkiego
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HSIL	Zmiany śródnałonkowe dużego/wysokiego stopnia (ang. high grade squamous intraepithelial lesion)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IA2	Czas analizy pośredniej (ang. <i>interim analysis 2</i>)
ICI	Inhibitor punktów kontrolnych (ang. immune-checkpoint inhibitor)
ICO	Catalan Institute of Oncology
ICT	chemioterapia indukcyjna (ang. induction chemotherapy)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
imAE	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. immune-mediated Adverse Events)
IMRT	radioterapia z modulacją intensywności (ang. intensity-modulated radiation therapy)
INTERLACE	schemat leczenia polegający na podawaniu ChT indukcyjnej o dużej intensywności dawki przed CRT
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Istotność statystyczna
KN-826	Skrót akronimu badania KEYNOTE-826
KN-A18	Skrót akronimu badania KEYNOTE-A18
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KSGO	Korean Society of Gynecologic Oncology
LACC	miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy (ang. locally advanced cervical cancer)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LSIL	Zmiany śródnałonkowe niskiego/małego stopnia (ang. low grade squamous intraepithelial lesion)
LSM	średnia najmniejszych kwadratów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIO-PIB	Narodowy Instytut Onkologii -Państwowy Instytut Badawczy
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie
PD	Progresja choroby
PD1	Postępująca choroba po dokładnie 1 zdarzeniu progresji (stan zdrowia modelu)
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1
PD2	Postępująca choroba po 2 lub więcej zdarzeniach progresji (stan zdrowia modelu)
PET-CT	pozytronowa tomografia emisyjna-tomografia komputerowa
PF	Bez progresji (stan zdrowia modelu)

PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PL	Program lekowy
PLC	placebo
PPS	Przeżycie po progresji (ang. <i>post progression survival</i>)
PPS2	Przeżycie do drugiej progresji
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie
PROs	Wyniki leczenia raportowane przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>)
PSM	model wykorzystujący bezpośrednio krzywe przeżycia (ang. <i>partitioned survival model</i>)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	Stabilizacja choroby
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
STM	model przejść między stanami (ang. <i>state transition model</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTP	Czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
TTP2	Czas między pierwszą a drugą progresją
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VMRT	radioterapia łukowa z modulacją objętościową (ang. <i>volumetric modulated arc therapy</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38
4.3. Komentarz Agencji	40
5. Ocena analizy ekonomicznej	41

5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	47
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	48
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	55
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	55
6.4.	Komentarz Agencji	56
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	57
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	58
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	60
10.	Kluczowe informacje i wnioski	61
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	65
12.	Źródła	66
13.	Załączniki	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.03.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.4395.2024.13.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

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

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

– 13039,48 PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna, 51

Polska, 00-867, Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.03.2025 r., znak PLR.4500.4395.2024.13.MKO (data wpływu do AOTMiT 06.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.04.2025 r., znak OT.423.1.18.2025.7.DA. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 23.04.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, Warszawa 2024
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, Warszawa 2024
- Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, Warszawa 2024
- Analiza wpływu na budżet dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, Warszawa 2024
- Uzupełnienie w sprawie minimalnych. Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy. Odpowiedź na pismo nr OT. 423.1.18.2025.7.DA. Warszawa, 2025.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02
Substancja czynna	pembrolizumabum
Droga podania	Produkt leczniczy Keytruda podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego Keytruda nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Pierwotne leczenie chorych na nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy*.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Ogólne kryteria kwalifikacji: 1) rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub gruczołowo-płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego; 2) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 3) wiek powyżej 18 roku życia; 4) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 5) nieobecność objawowych przerzutów do OUN; 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 9) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 11) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Szczegółowe kryteria kwalifikacji chorych na nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w leczeniu pierwotnym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią, a następnie w monoterapii: 1) nowozdiagnozowany, miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy (stopień III-IVA zgodnie z klasyfikacją FIGO z 2014 r.) 2) niestosowanie wcześniej terapii systemowej, immunoterapii, radykalnego leczenia chirurgicznego (tj. z zachowaną macicą) lub radioterapii z powodu raka szyjki macicy.

Dawkowanie	Początkowo pembrolizumab stosowany jest jednocześnie z chemioradioterapią. Następnie pembrolizumab stosowany jest w monoterapii. Rozpoczęcie podawania pembrolizumabu powinno nastąpić w ciągu 3 dni od rozpoczęcia chemioradioterapii. Zalecana dawka pembrolizumabu: 5 pierwszych podań po 200 mg co 3 tygodnie, a następnie 15 podań po 400 mg co 6 tygodni. Chemioradioterapia: 5 cykli cisplatyny w dawce 40 mg/m² pc. + radioterapia wiązkami zewnętrznymi (EBRT), a następnie brachyterapia. W uzasadnionych przypadkach istnieje możliwość podania jednego dodatkowego cyklu cisplatyny – do decyzji lekarza prowadzącego.
Kryteria wyłączenia	Kryteria wyłączenia z programu 1. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancję pomocniczą; 2. progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, w sytuacji wątpliwej, a gdy stan pacjentki jest stabilny klinicznie, możliwe jest kontynuowanie leczenia, aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tygodni; 3. obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; 4. wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7. okres ciąży lub karmienia piersią; 8. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.
Czas leczenia	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. Dodatkowo, w przypadku nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy leczenie pembrolizumabem może trwać maksymalnie 20 podań (tj. 5 podań po 200 mg co 3 tygodnie, a następnie 15 podań po 400 mg co 6 tyg.).

Źródło: ChPL Keytruda; Projekt programu lekowego B.159

*Zgodnie z opisem w projekcie PL B.159

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r. Urząd wydający pozwolenie: Europejska Agencja Leków
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany do stosowania w leczeniu: ▪ czerniaka, ▪ niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP), ▪ klasycznych chłoniaków Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma), ▪ raka urotelialnego, ▪ raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma), ▪ raka nerkowokomórkowego (ang. RCC, renal cell carcinoma), ▪ nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient), ▪ raka przełyku, ▪ potrójnie ujemnego raka piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer), ▪ raka endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma), ▪ raka szyjki macicy*: Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przerzutowego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.

	- gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction), - raka dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Keytruda (data dostępu 16.04.2025);

*rozszerzenie wskazania rejestracyjnego o leczenie nowozdiagnozowanego miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy nastąpiło 21.10.2024 r.

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Produkt leczniczy Keytruda nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT w leczeniu chorych na nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy.

3.1.2. **Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

3.1.2.1. **Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	13039,48 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1143.0 pembrolizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. **Ocena analityków Agencji**

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz dołączenie do istniejącego programu lekowego B.159.

Grupa limitowa

Pembrolizumab jest obecnie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej (1143.0, Pembrolizumab). Kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej jest zgodna z zapisami art. 15 Ustawy Refundacyjnej.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Zdaniem analityków Agencji zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do zrealizowania.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C53 - nowotwór złośliwy szyjki macicy

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

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

Klasyfikacja:

Wyróżnia się następujące rodzaje nabłonkowych nowotworów szyjki macicy:

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

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

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

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

Klasyfikacja Bethesda (obrazów cytologicznych)**AIS i CIS**

- AIS (łac. adenocarcinoma in situ) nieinwazyjny rak gruczołowy szyjki macicy. Komórki nowotworowe nawarstwiają się w obrębie krypt gruczołowych lecz nie przekraczają błony podstawnej, na której spoczywa nabłonek. Nie ma więc naciekania (inwazji) podścieliska (tkanka łączna zawierająca naczynia limfatyczne i krwionośne).
- CIS (łac. carcinoma in situ) stan, w którym zakażenie wirusem HPV wysokiego ryzyka powoduje nasilone zmiany atypowe w komórkach nabłonka płaskiego tarczy szyjki macicy. Komórki zaczynają zajmować całą grubość nabłonka jednak nie naciekają błony podstawnej. Wymagana jest interwencja chirurgiczna.
- ASC-US (ang. atypical squamous cells of undetermined significance) atypowe komórki nabłonka płaskiego szyjki macicy o nieokreślonym znaczeniu - wynik badania cytologicznego w systemie Bethesda, świadczący o znalezieniu w rozmazie nietypowych komórek nabłonka płaskiego, których cechy są tak słabo wyrażone, że nie można ich zakwalifikować do grupy dysplazji. Wymaga ponownej oceny rozmazu cytologicznego pobieranego za około 3-6 miesięcy.
- AGUS (ang. atypical Glandular Cells of Undetermined Significance) nieprawidłowe komórki gruczołowe trudne do jednoznacznej interpretacji.
- ASC-H (ang. atypical squamous cells – cannot exclude HSIL) atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w którym nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia (HSIL).

CIN, LSIL, HSIL

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

Tabela 4. Klasyfikacja zmian nowotworowych wg FIGO z 2014 oraz 2018 roku.

FIGO 2014 (KN-A18)	FIGO 2018 (obowiązujące)
<i>Stopień I: Nowotwór ściśle ograniczony do szyjki macicy (zajęcie trzonu macicy należy pominąć)</i>	<i>Stopień I: Nowotwór ściśle ograniczony do szyjki macicy (zajęcie trzonu macicy należy pominąć)</i>
<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 nie większej niż 7 mm</i>	<i>IA: inwazyjny rak szyjki macicy, który może być rozpoznany tylko pod mikroskopem z maksymalną głębokością naciekania podścieliska < 5 mm</i>
<i>IA1: inwazja podścieliska < 3 mm głębokości i ≤ 7 mm szerokości</i>	<i>IA1: głębokość inwazji podścieliska < 3 mm</i>
<i>IA2: inwazja podścieliska ≥ 3 mm i < 5 mm głębokości i ≤ 7 mm szerokości</i>	<i>IA2: głębokość inwazji podścieliska ≥ 3 mm i < 5 mm</i>

FIGO 2014 (KN-A18)	FIGO 2018 (obowiązujące)
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.	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
IB2: zmiany kliniczne o rozmiarze > 4 cm.	IB3: inwazyjny rak szyjki macicy i największy wymiar zmiany ≥ 4 cm
Stopień II: Rak rozprzestrzenił się poza macicę, ale nie rozprzestrzenił się na ścianę miednicy ani do 1/3 dolnej części pochwy	Stopień II: Nacieki nowotworowe wychodzą poza macicę, ale nie obejmują 1/3 dolnej części pochwy oraz ścian miednicy
IIA: zaangażowanie do 2/3 górnej części pochwy, brak widocznego zaangażowania przymacicznego	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
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.	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/okołoaaortalnych.
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
	IIIC: przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych i/lub okołoaaortalnych*
	IIIC1: zajęcie tylko węzłów chłonnych miedniczych
	IIIC2: zajęcie węzłów chłonnych okołoaaortalnych
Stopień IV: Nowotwór rozprzestrzenił się poza miednicę właściwą lub zajął błonę śluzową pęcherza moczowego i/lub odbytnicy	Stopień IV: Nowotwór wychodzi poza miednicę lub (potwierdzony biopsją) nacieki błony śluzowej pęcherza moczowego lub odbytnicy
IVA: rozprzestrzenianie się na sąsiednie narządy miednicy	IVA: nacieki pęcherza moczowego i/lub odbytnicy
IVB: przerzuty odległe	IVB: przerzuty odległe
* Przy określaniu stopnia IIIC należy odnotować jaka metoda została użyta — r (badania obrazowe) lub p (badanie histopatologiczne/cytopatologiczne). W przypadku wątpliwości należy rozpoznać niższy stopień zaawansowania	

Źródło: Analiza Problemu Decyzyjnego (Pembrolizumab), 2024

Rokowanie

Rokowanie w raku szyjki macicy zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu. Im niższy stopień zaawansowania, tym odsetek 5-letnich przeżyć jest większy. W przypadku nowotworu w stadium IA, odsetek

5-letnich przeżyć wynosi ok. 93%, zaś w przypadku nowotworu w stadium IVB – 15%.

Źródło: Raport OT.434.2.2022

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W latach 2021 i 2022 funkcjonował program lekowy B.116 „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy”, w ramach którego refundowano bewacyzumab. Liczba pacjentów w programie wyniosła 78 w 2021 roku i 131 w 2022 roku. Program lekowy przestał obowiązywać 1 maja 2022 roku, a refundacja bewacyzumabu w ramach leczenia raka szyjki macicy została przeniesiona do katalogu chemioterapii. Od 04.2024 na obwieszczenie wszedł program lekowy B.159 obejmujący pacjentów z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Tabela 5. Liczba pacjentów oraz kwoty refundacji związane z realizacją programu lekowego B.159 Leczenie chorych na raka szyjki macicy (<https://statystyki.nfz.gov.pl/>).

Program lekowy	Substancja czynna	Data rozpoczęcia refundacji	Rok	Liczba pacjentów	Kwota refundacji [PLN]
B.116	Bewacyzumab	03.2022	2021	78	1 199 357, 92
			2022	131	1 493 838, 57
B.159***	Pembrolizumab*	04.2024	2024	179	6 595 135,00
	Pembrolizumab*		2025	183	1 136 831,00
	Cemiplimab**	01.2025	2025	15	20 254,00

*pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w I linii leczenia chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy; **cemiplimab w monoterapii w II albo III linii leczenia chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy po chemioterapii lub chemioterapii z bewacyzumabem.

***Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (09.05.2025);

Tabela 6. Liczebność populacji według eksperta klinicznego

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński			
Okolo 3000	2267	1130	KRN 2022

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>;
- Guidelines International Network (GIN), <https://guidelines.ebmportal.com/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), <https://kce.fgov.be/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/>;
- Trip DataBase, <https://www.tripdatabase.com/>;
- UpToDate, <https://www.uptodate.com/>;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), <https://search.ahrq.gov/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org/>;
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTG), <https://ptgin.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO), <https://ptgo.pl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.04.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po 2024 r.

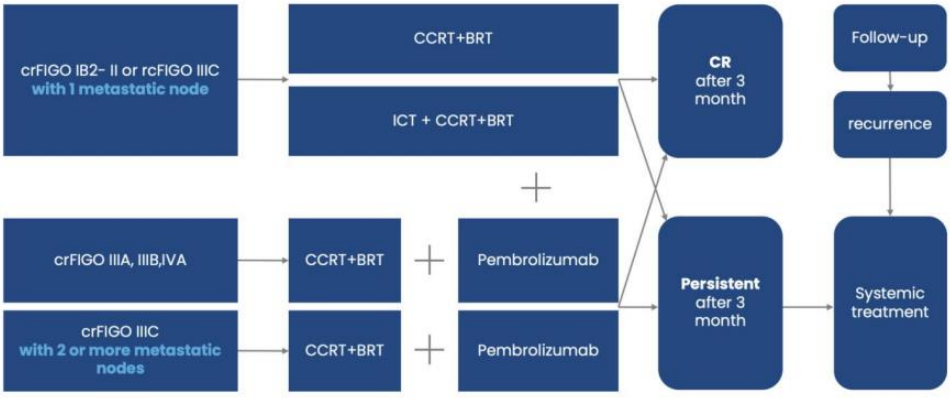
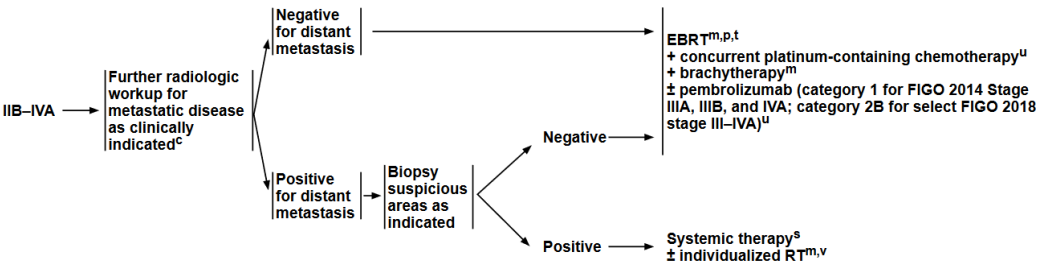
W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty, zawierających rekomendacje dotyczące terapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy (ang. locally advanced cervical cancer, LACC) - SEOM/GEICO 2024, PTGO 2024, NCCN 2025, KSGO 2025. W wytycznych SEOM/GEICO 2024

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
SEOM/GEICO 2024 (Hiszpania)	Wytyczne dotyczą zalecanych schematów leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w różnych stadiach choroby <u>Leczenie LACC w stadium IB2, II, III i IVA według FIGO:</u> - Standardem leczenia LACC pozostaje pierwotna cotygodniowa CRT oparta na cisplatynie (40 mg/m²) do czasu zatwierdzenia immunoterapii [I, A]; - Chemioterapia indukcyjna z zastosowaniem schematu INTERLACE przed ostateczną CRT może być opcją dla wybranych pacjentów [I, B]; - Nie zaleca się adjuwantowej chemioterapii (ChT) po CRT [I, D]; - Neoadjuwantowa ChT przed radykalnym zabiegiem chirurgicznym nie jest standardowym podejściem w LACC [I, D]; - Dodanie pembrolizumabu do CRT prawdopodobnie stanie się standardem leczenia LACC [I, A]. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. <u>Poziom dowodów naukowych:</u> I - Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych bez heterogeniczności; II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna), metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III - Prospektywne badania kohortowe; IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne. V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i opinie ekspertów. <u>Stopień rekomendacji:</u> A - Silne dowody na skuteczność i znaczące korzyści kliniczne; zdecydowanie zalecane; B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, jednak z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane; C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem lub wadami; opcjonalne; D - Umiarkowane dowody potwierdzające nieskuteczność lub niekorzystne wyniki; ogólnie niezalecane; E - Silne dowody potwierdzające nieskuteczność lub niekorzystne wyniki; nigdy niezalecane.
PTGO 2024 (Polska)	Wytyczne dotyczą zalecanych schematów leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w różnych stadiach choroby <u>Lecznicza radykalna chemioradioterapia - pacjentki z rakiem szyjki macicy w stadium IB2-IVA wg FIGO, z zachowaną macicą:</u> - Jednoczesna chemioradioterapia (ang. <i>concurrent chemoradiation</i>, CCRT), a następnie brachyterapia (BRT) pozostają podstawą leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy (kliniczno-radiologiczne FIGO IB2-IVA) (stopień rekomendacji 1). - U pacjentek niskiego ryzyka (z <2 zajętymi węzłami chłonnymi* lub kliniczno-radiologicznym FIGO IB2-II), należy rozważyć zastosowanie chemioterapii indukcyjnej (ang. <i>induction chemotherapy</i>, ICT), a następnie CCRT + BRT po 7-dniowej przerwie. To leczenie jest zarówno dostępne, jak i przystępne cenowo, co czyni je odpowiednim w systemie/placówkach o ograniczonych zasobach (stopień rekomendacji 1). - U pacjentek wysokiego ryzyka (≥2 zajęte węzły chłonne lub kliniczno-radiologiczne FIGO IIIA, IIIB, IVA niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych) pembrolizumab w połączeniu z CCRT i terapią podtrzymującą stanowi optymalny wybór (stopień rekomendacji 1).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	 Rysunek 1. Drzewo decyzyjne dla leczenia kliniczno-radiologicznego FIGO IB2-IA1 (wykluczonym z operacji) i FIGO IB3/IIA2-IVA. *Zajęte węzły chłonne muszą mieć co najmniej 1,5 cm w osi krótkiej. <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania. <u>Stopień rekomendacji:</u> 1 - Siła dowodów I lub II (jednomyślność ekspertów)*; 2A – siła dowodu III (jednomyślność ekspertów)*; 2B – siła dowodu IV lub V (jednomyślność ekspertów)* lub siła dowodu III (brak jednomyślności ekspertów); 3 – każda siła dowodu, gdy PTGO uważa, że procedura warunkowo może być zastosowana, ale nie jest właściwa (jednomyślność)*. *jednomyślność ≥85% członków zespołu jest zgodnych.
NCCN 2025 (USA)	Wytyczne dotyczą zalecanych schematów leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w różnych stadiach choroby Jeżeli nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia są poziomu 2A. Schemat leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w stadium IIB-IVA, bez przerzutów odległych: + radioterapia z pól zewnętrznych (ang. <i>external beam radiotherapy</i>, EBRT) + jednoczesna chemioterapia oparta na związkach platyny + brachyterapia ± pembrolizumab (kategoria 1 dla stadium IIIA, IIIB i IVA wg FIGO 2014; kategoria 2B dla wybranych stadiów III-IVA wg FIGO 2018)  Rysunek 2. Schemat postępowania w leczeniu raka szyjki macicy w stadium IIB-IVA. - Można rozważyć zastosowanie chemioterapii indukcyjnej (karboplatyna/paklitaksel), a następnie cisplatyny (lub karboplatyny) i radioterapii zgodnie z protokołem INTERLACE. - Rozszerzona RT jest zalecana, gdy węzły okołoaortalne są zajęte w badaniu obrazowym lub ich zajęcie zostało potwierdzone w badaniu patologicznym. Można ją również dodać u wybranych pacjentów z zajętymi węzłami chłonnymi miednicznymi, jak na przykład w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych biodrowych wspólnych. - Jednoczesna chemioterapia zawierająca platynę z EBRT wykorzystuje cisplatynę jako pojedynczy lek (lub karboplatynę w przypadku nietolerancji cisplatyny). Pembrolizumab można dodać w następujący sposób: cisplatyna (lub karboplatyna)/RT i pembrolizumab (dla stopnia IIIA, IIIB i IVA wg FIGO 2014: kategoria 1); cisplatyna (lub karboplatyna)/RT i pembrolizumab (dla stopnia III-IVA wg FIGO 2018: kategoria 2B). Kategoria 2B dotyczy stadium IIIC wg FIGO 2018, wyłącznie na podstawie przerzutów do węzłów chłonnych, bez współistniejących cech nowotworu zdefiniowanych w stadium IIIA-IIIB wg FIGO 2014. Jeśli stopień zaawansowania III według FIGO 2018 pokrywa się ze stopniem zaawansowania IIIA/IIIB według FIGO 2014, kategorię 1 można zastosować do schematu cisplatyna (lub karboplatyna) + pembrolizumab. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u> kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodów o wysokiej jakości (≥1 randomizowane badanie fazy 3 lub wysokiej jakości, rzetelne metaanalizy), jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia panelu), że interwencja jest odpowiednia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia panelu), że interwencja jest odpowiednia; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości; konsensus NCCN (≥50%, ale <85% poparcia panelu), że interwencja jest odpowiednia; kategoria 3 – rekomendacja na podstawie jakiegokolwiek dowodu; poważny brak zgody NCCN, że interwencja jest odpowiednia.
KSGO 2025 (Korea)	<u>Wytyczne dotyczą zalecanych schematów leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w różnych stadiach choroby</u> <u>Leczenie miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy:</u> - Należy rozważyć odstępianie od stosowania chemioterapii po jednoczesnej chemioradioterapii (CCRT) u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy (poziom dowodów: I, stopień rekomendacji: D). - Chemioterapia indukcyjna może być stosowana przed chemioradioterapią u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy (poziom dowodów: I, stopień rekomendacji: B). Inhibitor punktów kontrolnych (ang. immune-checkpoint inhibitor, ICI) można dodać do chemioradioterapii u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy (poziom dowodów: I, stopień rekomendacji: B). <i>Źródło finansowania: Research fund of National Cancer Center.</i> <u>Poziom dowodów naukowych:</u> I - Dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II - Małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna), metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III - Prospektywne badania kohortowe; IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Stopień rekomendacji:</u> A - Silne dowody na skuteczność i znaczące korzyści kliniczne; zdecydowanie zalecane; B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, jednak z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane; C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem lub wadami; opcjonalne; D - Umiarkowane dowody potwierdzające nieskuteczność lub niekorzystne wyniki; ogólnie niezalecane; E - Silne dowody potwierdzające nieskuteczność lub niekorzystne wyniki; nigdy niezalecane. Skróty: LACC - miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy; CRT – chemioradioterapia; ChT – chemioterapia; INTERLACE – schemat leczenia polegający na podawaniu ChT indukcyjnej o dużej intensywności dawki przed CRT; CCRT - jednoczesna chemioradioterapia (ang. concurrent chemoradiation); BRT – brachyterapia; ICT - chemioterapia indukcyjna (ang. induction chemotherapy); ICI - Inhibitor punktów kontrolnych (ang. immune-checkpoint inhibitor); SEOM/GEICO - Sociedad Española de Oncología Médica/The Spanish Gynecologic Cancer Research Group; PTGO – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; KSGO - Korean Society of Gynecologic Oncology.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Zagadnienie	Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński
Populacja	Pierwotne leczenie pacjentek chorych na nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy (pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią, a następnie w monoterapii).
Punkty końcowe i minimalna istotna klinicznie różnica	Całkowite przeżycie; poprawa przeżycia o 10 miesięcy
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Programy lekowe powinny być realizowane w jednostkach poziomu SOLO II lub III aby można było skoncentrować terapię w jednostkach z odpowiednią kadrą i zapleczem infrastrukturalnym. Będzie także możliwe optymalniejsze leczenie powikłań tej terapii.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Możliwość występowania powikłań immunoterapii do około 25% zatem konieczne jest koncentrowanie tego leczenia w ośrodkach o wysokiej referencyjności.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Chore ze stopniem FIGO III i IVa
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii	Wcześniejsze stopnie FIGO

Zagadnienie	Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński
Zastrzeżenia dotyczące jakości oraz wiarygodności badania KEYNOTE-A18 dla ocenianej technologii	Nie ma żadnego ryzyka i można stosować w polskiej populacji

Tabela 9. Technologie opcjonalne wskazane przez ankietowanych ekspertów

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w wnioskowanym wskazaniu			
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński					
chemioterapia	Okolo 15%	10%	☒	☐	Dane z analiz NIO – PIB*
chemioradioterapia	Okolo 45%	35%	☐	☒	Chorzy ze stopniem III jest okolo 45% i z tego 10% to chorzy z ECOG 2 czyli nie nadający się do programu

*NIO-PIB - Narodowy Instytut Onkologii -Państwowy Instytut Badawczy

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 137) **w ramach katalogu chemioterapii**, we wskazaniu nowotwór złośliwy szyjki macicy (ICD-10: C53), z poziomem odpłatności bezpłatnie, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina oraz bewacyzumab.

W przypadku bewacyzumabu (załącznik C.82.b.) katalog chemioterapii definiuje rozpoznanie ICD-10 (C53.1, C53.8, C53.9) oraz szczegółowe kryteria włączenia:

Leczenie powinno być stosowane do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań ograniczających możliwość kontynuowania.

Dla wszystkich wskazań:

- przetrwały, nawrotowy lub pierwotnie przerzutowy (stadium IVB) rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii,
- niestosowanie wcześniejszej chemioterapii w stadium nawrotu, rozsiewu lub przetrwałego nowotworu z wyjątkiem chemioterapii cisplatyną stosowanej w skojarzeniu z radioterapią podczas leczenia radykalnego,
- czas od zastosowania chemioradioterapii nie krótszy niż 6 tygodni. Czas od zastosowania radioterapii nie krótszy niż 3 tygodnie,
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

W ramach **programu lekowego B.159** „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” obecnie finansowane są następujące substancje czynne u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy:

- pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w I linii leczenia systemowego;
- cemiplimab w monoterapii w II albo III linii leczenia systemowego po chemioterapii lub chemioterapii z bewacyzumabem;

W związku z powyższym w leczeniu pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy aktualnie można zastosować następujące substancje czynne: bleomycyna, karboplatyna,

cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina.

Zgodnie z zarządzeniem nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne, **w ramach katalogu radioterapii** (załącznik 1d) możliwe do realizowania są następujące świadczenia w zakresie brachyterapii i radioterapii EBRT u pacjentek z ICD-10 C.53:

Tabela 10. Przegląd świadczeń z katalogu radioterapii

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Uwagi
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16 389	Obejmuje cały cykl leczenia oraz procedury wg ICD-9: 92.246 Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (4D-IMRT) - fotony; 92.291 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem (IGRT) realizowana w oparciu o implanty wewnętrzne – fotony; 92.292 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem (IGRT) z modulacją intensywności dawki (3D-RotIMRT) - fotony
5.07.01.0000062	Brachyterapia śródkankowa/śródmaciczna w oparciu o planowanie 3D-aplikacje wielorazowe z podaniem jednej frakcji w trakcie jednej aplikacji	20 877	Obejmuje cały cykl leczenia, rozpoznanie wg ICD-10 (C53) oraz procedury wg ICD-9: 92.413 Brachyterapia śródkankowa - planowanie 3D, 92.432 Brachyterapia wewnątrzjamowa - planowanie 3D.
5.07.01.0000063	Brachyterapia śródkankowa/śródmaciczna w oparciu o planowanie 3D-aplikacje jednorazowe z podaniem wielu frakcji	13 001	Obejmuje cały cykl leczenia, rozpoznanie wg ICD-10 (C53) oraz procedury wg ICD-9: 92.413 Brachyterapia śródkankowa - planowanie 3D.
5.07.01.0000068	Brachyterapia pooperacyjna dopochwowa w oparciu o planowanie 3D	4 836	Obejmuje cały cykl leczenia, rozpoznanie wg ICD-10 (C53) oraz procedury wg ICD-9: 92.432 Brachyterapia wewnątrzjamowa - planowanie 3D.

*Zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-A18, głównym typem radioterapii EBRT (ang. external beam radiation therapy - radioterapia wiązką zewnętrzną) była radioterapia IMRT (ang. intensity-modulated radiation therapy - radioterapia z modulacją intensywności) albo VMRT (najprawdopodobniej chodzi o VMAT - volumetric modulated arc therapy - radioterapia łukowa z modulacją objętościową), stanowiły one 89% wszystkich radioterapii. Pozostałe 11% zostało określone jako radioterapia nie-IMRT i nie-VMRT.

Podsumowując, skojarzenie radioterapii opartej na kombinacji EBRT w obrębie miednicy z chemioterapią opartą na związkach platyny (cisplatyna/ carboplatyna) oraz brachyterapii u pacjentek z rakiem szyjki macicy jest finansowane ze środków publicznych.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Chemioradioterapia (z wykorzystaniem związków platyny)	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).	Wybór zasadny

Zgodnie z projektem opisu programu lekowego B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy”, populację docelową dla pembrolizumabu stanowią dorosłe pacjentki z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy (stadium zaawansowania III-IVA wg FIGO 2014). Obecnie program lekowy B.159 obejmuje leczenie pembrolizumabem na późniejszym etapie zaawansowania choroby (tj. u pacjentek z przetrwałym, nawrotnym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy).

Według najnowszych wytycznych klinicznych Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO 2024) rekomendowaną opcją w I linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy jest zastosowanie pembrolizumabu z chemioradioterapią. Wytyczne NCCN 2025 we wnioskowanej populacji zalecają stosowanie kombinacji radioterapii wiązką zewnętrzną (EBRT) opartą na związkach platyny (lub karboplatyny w przypadku nietolerancji cisplatyny), brachyterapii, bez/z dodatkiem pembrolizumabu. Wytyczne KSGO 2025 zalecają stosowanie chemioradioterapii u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy, z możliwością dodania do chemioradioterapii inhibitora punktów kontrolnych. Wskazano również, że chemioterapia indukcyjna może być stosowana przed chemioradioterapią. W wytycznych SEOM/GEICO 2024 wskazano, iż standardem leczenia LACC jest pierwotna cotygodniowa CRT oparta na cisplatynie (40 mg/m²) do czasu zatwierdzenia immunoterapii. Dla wybranych pacjentów opcją leczenia może być chemioterapia indukcyjna z zastosowaniem schematu INTERLACE przed ostateczną CRT.

Zdaniem ekstra klinicznego (prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński) aktualnie stosowane technologie medyczne w I linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy to chemioradioterapia stanowiąca dominującą formę leczenia (45%) i chemioterapia (15%) .

Podsumowując, wybór chemioradioterapii opartej na kombinacji EBRT w obrębie miednicy z chemioterapią opartą na związkach platyny oraz brachyterapii jako technologii alternatywnej jest uzasadniony.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego początkowo z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.”

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Interwencja	Keytruda (pembrolizumab) skojarzona początkowo z chemioradioterapią (z wykorzystaniem platyny), a następnie w monoterapii.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag. Interwencja zgodna z treścią ChPL dla tego wskazania
Komparatory	Chemioradioterapia (z wykorzystaniem platyny)	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność: - przeżycie całkowite (OS), - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), - odpowiedź na leczenie, - jakość życia. Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane dowolnego typu, - działania niepożądane dowolnego typu.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.	Brak uwag. Wskazane punkty końcowe pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedmiotowej technologii medycznej
Typ badań	- Prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, - badania kliniczne bez randomizacji, - badania kliniczne jednoramienne, - badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów), - przeglądy systematyczne, - badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane	- Prace przeglądowe i pogładowe, - opisy przypadków, opisy serii przypadków, - przeglądy niesystematyczne, - raporty badań klinicznych, - listy do redakcji.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające dodatkowych informacji o skuteczności i/lub bezpieczeństwie leczenia.		
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 20.11.2024 r. W procesie wyszukiwania korzystano również m.in. z:

- niezależnych raportów HTA,
- referencji odnalezionych opracowań,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena: wykorzystanych haseł, sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 01.04.2025 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 3 publikacje: 3 abstrakty konferencyjne - Pignata 2025, Randal 2024 i Sukhin 2025. Publikacje zostały opisane w ramach odpowiedzi na pismo ws. minimalnych w punktach „Uwaga 2” i „Uwaga 3”.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (KEYNOTE-A18), porównujące PEMBR w skojarzeniu z CRT w porównaniu do samej CRT.

Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej i opracowań wtórnych dla ocenianej technologii medycznej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
KEYNOTE-A18 <i>Lorusso 2024a, Lorusso 2024b</i> <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp and Dohme	<u>Badanie III fazy:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe. <u>Interwencje:</u> • PEMBR + CRT: PEMBR 200 mg co 3 tyg. przez 5 cykli + CRT (cisplatyna 40 mg/m² raz w tyg. przez 5 lub 6 cykli oraz radioterapia wiązkami zewnętrznymi EBRT, a następnie brachyterapia z minimalną całkowitą dawką radioterapii wynoszącą 80 Gy w przypadku napromieniania objętościowego i 75 Gy w przypadku napromieniania punktowego, przy całkowitym czasie trwania radioterapii nieprzekraczającym 50 dni, z możliwością przedłużenia do maksymalnie 56 dni w przypadku nieprzewidzianych opóźnień) > następnie pembrolizumab 400 mg co 6 tyg. przez 15 cykli; • PLC + CRT: PLC co 3 tyg. przez 5 cykli + (cisplatyna 40 mg/m² raz w tyg. przez 5 lub 6 cykli oraz radioterapia wiązkami zewnętrznymi EBRT, a następnie brachyterapia z minimalną całkowitą dawką radioterapii wynoszącą 80 Gy w przypadku napromieniania objętościowego i 75 Gy w przypadku napromieniania punktowego, przy całkowitym czasie trwania radioterapii nieprzekraczającym 50 dni, z możliwością przedłużenia do maksymalnie 56 dni w przypadku nieprzewidzianych opóźnień) -> następnie placebo co 6 tyg. przez 15 cykli. <u>Okres obserwacji:</u> <u>Data odcięcia 09.01.2023 (1. analiza pośrednia):</u> mediana obserwacji: 17,9 mies. <u>Data odcięcia 08.01.2024 (2. analiza pośrednia):</u> mediana obserwacji: 29,9 mies. <u>Hipoteza:</u> Superiority	<u>Kryteria włączenia:</u> Zgodnie z protokołem do badania KEYNOTE-A18 włączano pacjentki: 1. Z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (ang. High-risk locally advanced cervical cancer, HR-LACC): a. Stadium IB2-IIIB (z zajęciem węzłów chłonnych) wg FIGO 2014 - musi spełniać poniższe kryteria w przypadku zajęcia węzłów chłonnych miednicy lub węzłów przestrzeni zaotrzewnowej (paraaortalne) położone poniżej pierwszego kręgu lędźwiowego: • Zajęcie węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie: ○ Histopatologiczne, potwierdzone biopsją zajęcia węzłów chłonnych miednicy (pacjent z LACC wysokiego ryzyka z chorobą możliwą do oceny kwalifikuje się, jeśli udokumentowano usunięcie zajętych węzłów chłonnych), lub ○ 2 lub więcej zajętych węzłów chłonnych, stwierdzone na podstawie MRI lub CT (najkrótszy wymiar ≥1,5 cm), lub ○ 2 lub więcej zajętych węzłów chłonnych, stwierdzone na podstawie PET/CT z SUV (max) ≥2,5. • Zajęcie węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnej stwierdzone na podstawie jednego z kryteriów: ○ Histopatologiczne, potwierdzone biopsją zajęcia węzłów przestrzeni zaotrzewnej (pacjent z LACC wysokiego ryzyka z chorobą możliwą do oceny kwalifikuje się, jeśli udokumentowano usunięcie zajętych węzłów chłonnych), lub ○ 1 lub więcej zajętych węzłów przestrzeni zaotrzewnej,	<u>Pierwszorzędowe:</u> • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 lub potwierdzone histopatologicznie; • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). <u>Pozostałe (wybrane):</u> • przeżycie wolne od progresji choroby wg kryteriów RECIST, wersja 1.1, oceniane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR, ang. <i>blinded independent central review</i>); • 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; • bezpieczeństwo; • jakość życia; • odsetek pacjentek bez zgonu po 36 miesiącach.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		stwierdzone na podstawie MRI lub CT (najkrótszy wymiar $\geq 1,5$ cm), lub - o 1 lub więcej zajętych węzłów przestrzeni zaotrzewnej, stwierdzone na podstawie PET/CT z SUV (max) $\geq 2,5$. b. Stadium III-IVA wg FIGO 2014 (z zajęciem węzłów chłonnych lub bez). 2. Z potwierdzonym histologicznie rakiem płaskonabłonkowym, gruczolowym lub gruczolowo-płaskonabłonkowym szyjki macicy. 3. Które nie stosowały wcześniej żadnej radykalnej terapii chirurgicznej, radioterapii ani leczenia ogólnoustrojowego raka szyjki macicy, w tym badanych leków, i nie stosowały immunoterapii. Dozwolony jest wcześniejszy zabieg chirurgiczny lokalnego guza szyjki macicy. 4. Ze stanem sprawności w skali ECOG równym 0 lub 1 w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanej interwencji. 5. W wieku ≥ 18 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody. 6. Które nie są w ciąży ani nie karmią piersią i spełniony jest co najmniej jeden z poniższych warunków: a. Nie są w wieku rozrodczym (ang. women of child-bearing potential, WOCBP), lub b. Jest WOCBP i stosuje metodę antykoncepcji, która jest wysoce skuteczna (z odsetkiem niepowodzeń $<1\%$ rocznie) lub abstynencję seksualną w okresie stosowania interwencji i przez co najmniej 120 dni po podaniu ostatniej dawki pembrolizumabu lub placebo, oraz 180 dni po zakończeniu chemioradioterapii, a także zgadza się nie oddawać komórek jajowych (komórek jajowych, oocytów) innym osobom ani nie zamrażać/przechowywać ich na własny użytek w celu rozrodczym w tym okresie, c. Pacjentka w wieku rozrodczym musi mieć ujemny wynik wysoce czułego testu ciążowego (mocz lub surowica zgodnie z lokalnymi przepisami) w ciągu 72 godzin (surowica) lub 24 godzin (mocz) przed podaniem pierwszej dawki interwencji, d. Jeśli wynik testu moczu nie może zostać potwierdzony jako negatywny (np. wynik niejednoznaczny), wymagany jest test	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		ciążowy z wykorzystaniem surowicy. Jeśli wynik testu ciążowego będzie pozytywny, uczestniczka musi zostać wykluczona z udziału w badaniu, e. Powstrzymanie się od karmienia piersią w okresie przyjmowania interwencji i przez co najmniej 120 dni po podaniu ostatniej dawki pembrolizumabu lub placebo, oraz 180 dni po zakończeniu chemioradioterapii, f. Badacz jest odpowiedzialny za przegląd historii medycznej, historii miesiączkowania i niedawnej aktywności seksualnej w celu zmniejszenia ryzyka włączenia kobiety z wczesną niewykrytą ciążą. 7. Uczestnik (lub prawnie upoważniony przedstawiciel, jeśli dotyczy) wyraził udokumentowaną świadomą zgodę na udział w badaniu. 8. Choroba możliwa do oceny na podstawie badania radiograficznego, mierzalna lub niemierzalna zgodnie z RECIST 1.1, oceniona przez lokalnego badacza/radiologa, a. Zgodnie z kryterium włączenia nr 1, w przypadku choroby w stadium IB2-IIIB (FIGO 2014), jeśli zajęcie węzłów jest oceniane za pomocą CT lub MRI, uczestnik musi mieć mierzalną chorobę ($\geq 1,5$ cm w najkrótszym wymiarze) zgodnie z RECIST 1.1, b. Pacjentka z LACC wysokiego ryzyka z chorobą możliwą do oceny radiologicznej kwalifikuje się do leczenia, jeśli udokumentowano usunięcie zajętych węzłów chłonnych, c. Dostarczono próbkę tkanki z biopsji rdzenia, wycinka lub wyciętego guza do centralnego dostawcy przed randomizacją, d. Pacjentka ma adekwatną wydolność narządową. Kryteria wykluczenia: Zgodnie z protokołem z badania KEYNOTE-A18 wyłączano pacjentki: 1. Z podtypami histologicznymi innymi niż dozwolone w kryterium włączenia 2 (np. mięsak, rak drobnokomórkowy z różnicowaniem neuroendokrynnym, rak nienabłonkowy). 2. Z chorobą w stadium IVB według FIGO 2014. Dowody na występowanie choroby przerzutowej	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		zgodnie z RECIST 1.1, w tym zajęte węzły chłonne położone powyżej pierwszego kręgu lędźwiowego lub w okolicy pachwinowej. Uczestnicy z zajętymi pachwinowymi węzłami chłonnymi mogą zostać zakwalifikowani po uprzedniej konsultacji ze sponsorem. 3. Poddane wcześniej histerektomii zdefiniowanej jako usunięcie całej macicy lub poddane histerektomii w ramach wstępnej terapii raka szyjki macicy. Do udziału w badaniu kwalifikują się kobiety, które przeszły częściową/całkowitą histerektomię z przyczyn innych niż rak szyjki macicy. Choroba lokalna możliwa do oceny radiologicznej, taka jak rak szyjki macicy, będzie spełniać kryteria kwalifikacji dla choroby możliwej do oceny w przypadku braku choroby przerzutowej możliwej do zmierzenia/oceny. 4. Z obustronnym wodonerczem, z wyjątkiem sytuacji, gdy co najmniej jedna strona została zaopatrzona w stent lub usunięta poprzez założenie nefrostomii, bądź uznana za łagodną i nieistotną klinicznie w opinii badacza. 5. U których występuje anatomia lub geometria guza, albo jakiegokolwiek inny powód lub przeciwwskazanie, którego nie można leczyć za pomocą brachyterapii wewnątrznaczyniowej lub połączenia brachyterapii wewnątrznaczyniowej i śródmiąższowej. 6. Które otrzymały żywą szczepionkę w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanej interwencji. 7. Które otrzymały leczenie ogólnoustrojowymi środkami immunostymulującymi, czynnikami pobudzającymi powstawanie kolonii bakterii, interferonami, interleukinami i kombinacjami szczepionek w ciągu 6 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich jest krótszy, przed 1 dniem cyklu 1. 8. Które stosowały wcześniej leki anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2, bądź leki ukierunkowane na inny stymulujący lub współhamujący receptor limfocytów T (np. CTLA-4, OX-40, CD137). 9. Które otrzymały wcześniejszą systemową terapię przeciwnowotworową, w tym badane leki, w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. 10. Które uczestniczą lub uczestniczyły w badaniu z użyciem interwencji lub korzystały z urządzenia	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		stosowanego w badaniu w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. 11. Występują przeciwwskazania do stosowania cisplatyny. 12. U których zdiagnozowano niedobór odporności lub otrzymują leki steroidowe (w dawce przekraczającej 10 mg dziennie ekwiwalentu prednizonu), bądź jakąkolwiek inną formę leczenia immunosupresyjnego w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. 13. Ze stwierdzonym współistniejącym nowotworem złośliwym, który postępuje lub wymagał aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 3 lat. Pacjentki z rakiem podstawnokomórkowym skóry, rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem in situ, z wyłączeniem raka in situ pęcherza moczowego, którzy przeszli terapię ukierunkowaną na wyleczenie, nie są wykluczane. 14. Z ciężką nadwrażliwością (≥ 3. stopnia) na pembrolizumab i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 15. Z aktywną chorobą autoimmunologiczną, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. z użyciem leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Terapia zastępcza (np. tyroksyna, insulina lub fizjologiczna terapia zastępcza kortykosteroidami w przypadku niewydolności nadnerczy lub przysadki mózgowej) nie jest uważana za formę leczenia systemowego i jest dozwolona. 16. W przeszłości (niezakaźne) zapalenie płuc/śródmiażdżowa choroba płuc wymagająca stosowania sterydów lub obecnie występujące zapalenie płuc/śródmiażdżowa choroba płuc. 17. Z aktywną infekcją wymagającą leczenia systemowego. 18. Ze stwierdzonym zakażeniem wirusem HIV w wywiadzie. Testy na obecność wirusa HIV nie są wymagane, chyba że są wymagane przez lokalne władze służby zdrowia. 19. Z historią zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zdefiniowanym jako HBsAg reaktywny) lub aktywnym wirusem zapalenia wątroby typu C (zdefiniowanym jako HCV RNA - jakościowy). Testy na obecność wirusowego zapalenia wątroby typu B i C nie są wymagane, chyba że są wymagane przez lokalne służby zdrowia.	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		20. Z historią lub aktualnymi dowodami na jakikolwiek stan, terapię, nieprawidłowości laboratoryjne lub inne okoliczności, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podawaniem interwencji w badaniu, lub może zakłócać interpretację wyników badania. 21. Ze znanymi zaburzeniami zdrowia psychicznego lub zaburzeniami związanymi z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, które mogłyby wpływać na zdolność uczestnika do przestrzegania wymogów badania. 22. U których wykonano allogeniczny przeszczep tkanek/narządów. 23. Występowanie choroby przerzutowej zgodnie z RECIST 1.1, w tym zajęcie węzłów chłonnych w okolicy pachwinowej. Uczestnicy z zajęciem pachwinowych węzłów chłonnych mogą zostać zakwalifikowani po uprzedniej konsultacji ze sponsorem. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa PEMBR: 529 Grupa PLC: 531	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badania oraz pozostałych badań włączonych do analizy znajduje się w rozdziale 4.2 i 6.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie KEYNOTE-A18 według wnioskodawcy

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletnie dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
KEYNOTE-A18	Randomizację przeprowadzono centralnie przy użyciu zintegrowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS)/internetowego systemu zapowiedzi głosowych (IWRS) w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według rodzaju planowanej EBRT*, stadium zaawansowania nowotworu (IB2-IIIB z zajętymi węzłami chłonnymi vs. III-IVA wg FIGO 2014), planowaną całkowitą dawką radioterapii (radioterapia wiązką zewnętrzną plus brachyterapia)**.	Randomizacja centralna. Pembrolizumab i placebo były przygotowywane i (lub) wydawane przez zaślepionego farmaceutę lub innego wykwalifikowanego pracownika ośrodka, tak aby zachować zasadę zaślepienia.	Uczestnicy, badacze, pozostali personel ośrodka (z wyjątkiem farmaceuty) oraz personel lub delegaci sponsora nie byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych. Niezaślepiony farmaceuta dostarczał personelowi ośrodka badawczego gotowe do użycia, identycznie zapakowane roztwory infuzyjne pembrolizumu lub soli fizjologicznej do podania podczas zaplanowanych wizyt.	Uczestnik, badacz oraz personel lub delegaci sponsora zaangażowani w administrowanie interwencją lub ocenę kliniczną uczestników nie byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentek, które przerwały leczenie oraz podano powody przerwania leczenia z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano

Niskie ryzyko błędu systematycznego

* radioterapia z modulacją intensywności lub terapia łukowa z modulacją objętościową lub radioterapia bez modulacji intensywności lub terapia łukowa bez modulacji objętościowej
** <70 Gy vs. ≥70 Gy dawki równoważnej w 2 Gy frakcjach

Ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji i została przeprowadzona prawidłowo.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „(...) wyniki z badania opublikowane przez Lorusso i wsp. (2024) dotyczą analiz pośrednich (ang. interim analysis): 1. analizy pośredniej (data odcięcia: 09.01.2023 r., mediana obserwacji: 17,9 mies.; IQR: 11,3; 22,3) i 2. analizy pośredniej (data odcięcia: 08.01.2024 r., mediana obserwacji: 29,9 mies.; IQR: 23,3; 34,3). Fakt ten uniemożliwia ocenę dojrzałych danych dotyczących przeżycia pacjentek.”
- „Pacjentki z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA stanowiły 56,4% (598 spośród 1060) populacji z badania KEYNOTE-A18.”
- „(...) wyniki dotyczące jakości życia pacjentek w badaniu KEYNOTE-A18. W publikacji do badania odniesiono się wyłącznie do wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) oraz funkcjonowania fizycznego. Nie porównano wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 między dwiema analizowanymi grupami w zakresie pełnienia ról społecznych, funkcjonowania społecznego, poznawczego czy emocjonalnego. Ponadto, wyniki w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) czy funkcjonowania fizycznego podano w postaci odsetków pacjentów, u których wyniki kwestionariusza były lepsze lub stabilne w odniesieniu do początku badania. Co więcej, wyniki dotyczące jakości życia dostępne były wyłącznie w zakresie

1. analizy pośredniej badania KEYNOTE-A18 dla całej populacji (bez wyróżnienia wyników dla pacjentek w stopniu III-IVA wg FIGO 2014).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu KEYNOTE-A18, uwzględnionym w AKL wnioskodawcy, analiza w podgrupach wykazała nieistotną statycznie różnicę dla subpopulacji w wieku 65 lat, IB2-IIB, rasy białej, ECOG 1, dawki radioterapii poniżej 70 Gy i dla rodzaju radioterapii EBRT. W związku z powyższym nie możemy wykluczyć czy w subpopulacji pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 w powyżej wskazanych podgrupach też nie będziemy obserwować nieistotnych statystycznie wyników. Istnieje ryzyko że w populacji objętej wnioskowanym programem lekowym wyniki mogą być nieistotne statystycznie lub osiągnięty będzie gorszy efekt.
- W badaniu KEYNOTE-A18 nie brały udziału polskie ośrodki badawcze.
- Pierwszorzędowy punkt końcowy przeżycia wolnego od progresji (PFS) został zmieniony z oceny przez zaślepioną, niezależną centralną komisję na ocenę przez badacza.
- Projekt badania obejmował analizy pośrednie, co zwiększa ryzyko błędu typu I. Autorzy zastosowali graficzną metodę Maurera i Bretza, aby kontrolować współczynnik błędu I rodzaju dla całej rodziny testów.
- Wyniki analizy w podgrupach należy interpretować z ostrożnością ze względu na małą liczebność próby i niewielką liczbę zdarzeń w tych podgrupach.
- Wyniki pierwszej publikacji obejmowały krótki okres obserwacji, co wpływa na dojrzałość danych dotyczących przeżycia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Jednym z ograniczeń analizy jest mała ilość badań (jedno randomizowane badanie kliniczne) zidentyfikowanych dla pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w leczeniu nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, w tym brak badań obserwacyjnych dla pembrolizumabu w tym wskazaniu.”
- „Jednym z ograniczeń analizy jest również dostępność danych dla subpopulacji pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014. W żadnym ze źródeł danych do badania nie odnaleziono charakterystyki wyjściowej omawianej subpopulacji, która umożliwiłaby porównanie cech pacjentek z obu grup badanych. W ChPL Keytruda odnaleziono pisemne podsumowanie wyjściowej charakterystyki pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA, jednak bez podziału na grupy leczone.”
- „Z uwagi na nieodnalezienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wyłącznie dla subpopulacji z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania KEYNOTE-A18 tj. dla wszystkich pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 oraz w stopniu IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Odnalezione badanie kliniczne KEYNOTE-A18 nie zostało jeszcze ukończony, w związku z czym wiarygodność przedstawionych wyników jest ograniczona.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Do badania KEYNOTE-A18 włączano pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania III-IVA wg FIGO 2014 oraz stopniu IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi.

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA, dla dwóch analiz pośrednich: 1. analizy pośredniej z medianą okresu obserwacji 17,9 msc. (data odcięcia danych: 09.01.2023 r.) i 2. analizy pośredniej z medianą okresu obserwacji 29,9 msc. (data odcięcia danych 08.01.2024 r.).

PFS

PFS w ocenie badacza zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 lub potwierdzone histopatologicznie stanowiło pierwszorzędowy PK badania KEYNOTE-A18. PFS wg kryteriów RECIST, wersja 1.1, w ocenie BICR stanowiło drugorzędowy PK badania.

Wyniki dotyczące PFS w podgrupie pacjentów w stadium III-IVA były dostępne wyłącznie w ocenie badacza, podczas gdy dla PFS ocenianego przez BICR obejmowały całą populację, w tym pacjentów w stadium IB2-IIB, w związku z czym poniżej przedstawiono wyniki jedynie wg oceny badacza (pierwszorzędowy PK).

1. analiza pośrednia:

- w grupie pacjentek stosujących PEMBR + CRT wykazano redukcję ryzyka progresji choroby o 42%, w porównaniu do grupy pacjentek stosujących PLC + CRT [HR=0,58 (95%CI: 0,42; 0,80), p=bd];
- mediana PFS nie została osiągnięta w obu grupach;
- łącznie w obu ramionach badania odnotowano 156 progresji choroby lub zgonów.

2. analiza pośrednia:

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

Tabela 15. Porównanie skuteczności PEMBR + CRT względem PLC + CRT: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Parametr	KEYNOTE-A18	
	PEMBR + CRT	PLC + CRT
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	17,9 msc. (IQR: 11,3; 22,3)	
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	bd/294*	bd/304*
Mediana PFS wg badacza (95% CI), m-ce	NR	NR
HR (95% CI) wg oceny badacza p-value	HR=0,58 (95%CI: 0,42; 0,80; p=bd)	
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	29,9 msc. (IQR: 23,3; 34,3)	
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	79/296 (26,7%)	125/305 (41,0%)
Mediana PFS wg badacza (95% CI), m-ce	NR	NR
HR (95% CI) wg oceny badacza p-value	HR=0,57 (95%CI: 0,43; 0,76; p<0,0001)	

NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

*łącznie w obu ramionach badania odnotowano 156 zgonów lub progresji choroby

OS

Przeżycie całkowite stanowiło pierwszorzędowy PK badania KEYNOTE-A18. W przypadku 1. analizy pośredniej wyniki dotyczące OS obejmowały całą populację, w tym pacjentów w stadium IB2-IIB. Poniżej przedstawiono wyniki dla 2. analizy pośredniej, dla której dane w podgrupie pacjentów w stadium III-IVA były dostępne.

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

Tabela 16. Porównanie skuteczności PEMBR + CRT względem PLC + CRT: przeżycie całkowite (OS).

Parametr	KEYNOTE-A18	
	PEMBR + CRT (N=296)	PLC + CRT (N=305)
Mediana obserwacji (IQR), m-ce	29,9 msc. (IQR: 23,3; 34,3)	
Zgon, n/N (%)	43/296 (14,5%)*	73/305 (23,9%)*
Mediana OS (95% CI), m-ce	NR	NR
HR (95% CI) p-value	HR=0,57 (95%CI: 0,39; 0,83; p=0,0016)	

Odpowiedź na leczenie

W przypadku 1. analizy pośredniej wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie obejmowały całą populację, w tym pacjentów w stadium IB2-IIB. Poniżej przedstawiono wyniki dla 2. analizy pośredniej, dla której dane w podgrupie pacjentów w stadium III-IVA były dostępne.

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) została stwierdzona u 64% pacjentów leczonych PEMBR + CRT w porównaniu do 54,7% pacjentów leczonych PLC + CRT. Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencji [RR=1,17; (95%CI: 1,02; 1,34); p=0,021].

Dla pozostałych PK dotyczących odpowiedzi na leczenie nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Tabela 17. Porównanie skuteczności PEMBR + CRT względem PLC + CRT: odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy	PEMBR + CRT			PLC + CRT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%		
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) (CR +PR)	251	292	86,0	243	300	81,0	1,06 (0,99; 1,14) p=0,105	0,05 (-0,01; 0,11) p=0,103
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	187	292	64,0	164	300	54,7	1,17 (1,02; 1,34) p=0,021	0,09 (0,01; 0,17) p=0,020
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	64	292	21,9	79	300	26,3	0,83 (0,62; 1,11) p=0,211	-0,04 (-0,11; 0,02) p=0,209
Stabilizacja choroby (SD)	8	292	2,7	10	300	3,3	0,82 (0,33; 2,05) p=0,675	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,674
Kontrola choroby (CR+PR+SD)	259	292	88,7	253	300	84,3	1,05 (0,99; 1,12) p=0,120	0,04 (-0,01; 0,10) p=0,119
Progresja choroby (PD)	22	292	7,5	33	300	11,0	0,68 (0,41; 1,15) p=0,150	-0,03 (-0,08; 0,01) p=0,145
Odpowiedź niepodlegająca ocenie*	1	292	0,3	1	300	0,3	1,03 (0,06; 16,35) p=0,985	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,985
Nie oceniono**	10	292	3,4	13	300	4,3	0,79 (0,35; 1,77) p=0,568	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,567

* Pacjenci, u których wykonano ≥ 1 ocenę obrazową po rozpoczęciu leczenia, z których żadna nie mogła być oceniona pod kątem odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1

** Pacjenci, u których nie wykonano żadnej oceny obrazowej po rozpoczęciu leczenia

Jakość życia

W związku z brakiem dostępu do abstraktu konferencyjnego Sukhin 2025, przedstawiono dane od wnioskodawcy. W abstrakcie przedstawiono dane dotyczące jakości życia dla 2. analizy pośredniej. Wyniki w zakresie oceny jakości życia były dostępne wyłącznie dla całej populacji badania KEYNOTE-A18, tj. dla wszystkich pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 oraz w stopniu IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi. Wyniki przedstawiono w oparciu o kwestionariusze: EORTC QLQ-C30, QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L VAS.

W obu ramionach badania podobne odsetki pacjentek uzyskały poprawę lub stabilizację wyników w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QLQ-C30 GHS/QoL) (81,3% w porównaniu z 81,6%), funkcjonowania fizycznego (QLQ-C30 PF) (81,1% w porównaniu z 82,6%), skali objawów QLQ-CX24 (87,3% w porównaniu z 89,3%) i EQ-5D-5L VAS (77,1% w porównaniu z 81,3%). Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic między grupami w zmianach wyników raportowanych przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PROs) od początku badania do 36. tygodnia leczenia.

Tabela 18. Wyniki dotyczące jakości życia pacjentek z badania KEYNOTE-A18.

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

LSM - średnia najmniejszych kwadratów, PROs - patient-reported outcomes

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmowały całą populację badania KEYNOTE-A18, tj. pacjentki z rakiem szyjki macicy w stadium III-IVA wg FIGO 2014 jak i w stopniu IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi. W niniejszej AWA przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla dłuższego okresu obserwacji – 2. analizy pośredniej. W tabelach przedstawiono wyniki istotne statystycznie oraz zdarzenia niepożądane w stopniu 3.-5., niezależnie od ich istotności statystycznej.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE*)

U 413 (78,2%) pacjentek z grupy interwencji i u 371 (70%) pacjentek z grupy kontrolnej odnotowano TEAE 3.-5. stopnia [RR=1,12 (95%CI: 1,04; 1,20), p=0,002]. Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono również w częstości raportowania TEAE 3.-5. stopnia [RR=1,12 (95%CI: 1,04; 1,20), p=0,002].

Ponadto IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono w częstości występowania: leukopenii dowolnego stopnia, niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia, zwiększonego poziomu aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia, zwiększonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia, zwiększonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej 3.-5. stopnia.

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia*.

Zdarzenie niepożądane	PEMBR + CRT (N=528)			PLC + CRT (N=530)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	N	N	%	n	N	%			
Jakiegolwiek TEAE dowolnego stopnia	528	528	100,0	526	530	99,2	1,01 (1,00; 1,02) p=0,074	0,01 (0,00; 0,02) p=0,072	-
Jakiegolwiek TEAE 3.- 5. stopnia	413	528	78,2	371	530	70,0	1,12 (1,04; 1,20) p=0,002	0,08 (0,03; 0,13) p=0,002	12,17 (7,42; 33,73)
Anemia 3.-5. stopnia	122	528	23,1	117	530	22,1	1,05 (0,84; 1,31) p=0,689	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,689	-
Nudności 3.-5. stopnia	8	528	1,5	10	530	1,9	0,80 (0,32; 2,02) p=0,641	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,640	-
Biegunka 3.-5. stopnia	27	528	5,1	25	530	4,7	1,08 (0,64; 1,84) p=0,765	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,765	-
Zmniejszenie liczby białych krwinek 3.-5. stopnia	105	528	19,9	113	530	21,3	0,93 (0,74; 1,18) p=0,564	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,564	-
Zmniejszenie liczby neutrofilii 3.-5. stopnia	83	528	15,7	81	530	15,3	1,03 (0,78; 1,36) p=0,844	0,00 (-0,04; 0,05) p=0,844	-
Wymioty 3.-5. stopnia	5	528	0,9	7	530	1,3	0,72 (0,23; 2,24) p=0,568	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,566	-
Hipomagnezemia 3.- 5. stopnia	15	528	2,8	13	530	2,5	1,16 (0,56; 2,41) p=0,694	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,694	-
Leukopenia dowolnego stopnia	129	528	24,4	98	530	18,5	1,32 (1,05; 1,67) p=0,019	0,06 (0,01; 0,11) p=0,018	16,83 (9,19; 99,41)
Leukopenia 3.-5. stopnia	69	528	13,1	59	530	11,1	1,17 (0,85; 1,63) p=0,335	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,334	-

Zdarzenie niepożądane	PEMBR + CRT (N=528)			PLC + CRT (N=530)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	N	N	%	n	N	%			
Neutropenia 3.-5. stopnia	61	528	11,6	57	530	10,8	1,07 (0,76; 1,51) p=0,680	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,680	-
Zakażenie układu moczowego 3.-5. stopnia	21	528	4,0	18	530	3,4	1,17 (0,63; 2,17) p=0,616	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,616	-
Zaparcia 3.-5. stopnia	1	528	0,2	2	530	0,4	0,50 (0,05; 5,52) p=0,573	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,565	-
Niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia	118	528	22,3	36	530	6,8	3,29 (2,31; 4,68) p<0,001	0,16 (0,11; 0,20) p<0,001	6,43 (5,07; 8,77)
Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia	3	528	0,6	0	530	0,0	7,03 (0,36; 135,70) p=0,197	0,01 (0,00; 0,01) p=0,132	-
Zmniejszenie liczby płytek krwi 3.-5. stopnia	25	528	4,7	15	530	2,8	1,67 (0,89; 3,14) p=0,109	0,02 (0,00; 0,04) p=0,104	-
Hipokaliemia 3.-5. stopnia	30	528	5,7	20	530	3,8	1,51 (0,87; 2,62) p=0,147	0,02 (-0,01; 0,04) p=0,143	-
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia	115	528	21,8	87	530	16,4	1,33 (1,03; 1,71) p=0,027	0,05 (0,01; 0,10) p=0,026	18,64 (9,91; 156,58)
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej 3.-5. stopnia	13	528	2,5	7	530	1,3	1,86 (0,75; 4,64) p=0,180	0,01 (0,00; 0,03) p=0,173	-
Zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia	106	528	20,1	71	530	13,4	1,50 (1,14; 1,97) p=0,004	0,07 (0,02; 0,11) p=0,003	14,97 (8,96; 45,49)
Zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej 3.-5. stopnia	11	528	2,1	3	530	0,6	3,68 (1,03; 13,12) p=0,044	0,02 (0,00; 0,03) p=0,031	65,91 (34,57; 705,53)
Zmęczenie 3.-5. stopnia	4	528	0,8	5	530	0,9	0,80 (0,22; 2,97) p=0,743	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,742	-
Spadek apetytu 3.-5. stopnia	3	528	0,6	2	530	0,4	1,51 (0,25; 8,97) p=0,653	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,651	-

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment-Emergent Adverse Events)

* zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie, gdy pacjenci otrzymywali badane leki lub w ciągu 30 dni po zakończeniu okresu leczenia (lub, w przypadku poważnych zdarzeń, w ciągu 90 dni po zakończeniu leczenia)

Nie stwierdzono IS różnic w częstości raportowania następujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: anemii dowolnego stopnia, nudności dowolnego stopnia, biegunki dowolnego stopnia, zmniejszenia liczby białych krwinek dowolnego stopnia, zmniejszenia liczby neutrofilii dowolnego stopnia, wymiotów dowolnego stopnia, hipomagnezemii dowolnego stopnia, neutropenii dowolnego stopnia, zakażenia układu moczowego dowolnego stopnia, zaparcie dowolnego stopnia, zmniejszenia liczby płytek krwi dowolnego stopnia, hipokaliemii dowolnego stopnia, zmęczenia dowolnego stopnia, spadku apetytu dowolnego stopnia. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 4.4.1 AKL wnioskodawcy.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Related Adverse Events, TRAE)

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

Ponadto IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono w częstości występowania leukopenii dowolnego stopnia oraz niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia.

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem*.

Zdarzenie niepożądane	PEMBR + CRT (N=528)			PLC + CRT (N=530)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	N	N	%	n	N	%			
Ciężkie TRAE	102	528	19,3	71	530	13,4	1,44 (1,09; 1,90) p=0,010	0,06 (0,01; 0,10) p=0,009	16,89 (9,65; 67,66)
TRAE prowadzące do przerwania leczenia którymkolwiek z leków	99	528	18,8	69	530	13,0	1,44 (1,09; 1,91) p=0,011	0,06 (0,01; 0,10) p=0,011	17,45 (9,88; 74,69)
TRAE prowadzące do zgonu	2	528	0,4	2	530	0,4	1,00 (0,14; 7,10) p=0,997	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,997	-
Jakiegokolwiek TRAE dowolnego stopnia	512	528	97,0	513	530	96,8	1,00 (0,98; 1,02) p=0,868	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,868	-
Jakiegokolwiek TRAE 3.-5. stopnia	365	528	69,1	325	530	61,3	1,13 (1,03; 1,23) p=0,008	0,08 (0,02; 0,14) p=0,007	12,81 (7,39; 47,89)
Anemia 3.-5. stopnia	101	528	19,1	85	530	16,0	1,19 (0,92; 1,55) p=0,188	0,03 (-0,01; 0,08) p=0,186	-
Nudności 3.-5. stopnia	7	528	1,3	10	530	1,9	0,70 (0,27; 1,83) p=0,470	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,468	-
Biegunka 3.-5. stopnia	24	528	4,5	22	530	4,2	1,10 (0,62; 1,93) p=0,753	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,753	-
Zmniejszenie liczby białych krwinek 3.-5. stopnia	104	528	19,7	111	530	20,9	0,94 (0,74; 1,19) p=0,615	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,614	-
Zmniejszenie liczby neutrofili 3.-5. stopnia	79	528	15,0	78	530	14,7	1,02 (0,76; 1,36) p=0,911	0,00 (-0,04; 0,05) p=0,911	-
Wymioty 3.-5. stopnia	3	528	0,6	7	530	1,3	0,43 (0,11; 1,65) p=0,220	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,205	-
Leukopenia dowolnego stopnia	125	528	23,7	92	530	17,4	1,36 (1,07; 1,74) p=0,012	0,06 (0,01; 0,11) p=0,011	15,83 (8,95; 68,33)
Leukopenia 3.-5. stopnia	67	528	12,7	57	530	10,8	1,18 (0,85; 1,64) p=0,329	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,328	-
Zmniejszenie liczby płytek krwi 3.-5. stopnia	25	528	4,7	13	530	2,5	1,93 (1,00; 3,73) p=0,051	0,02 (0,00; 0,05) p=0,046	-
Neutropenia 3.-5. stopnia	56	528	10,6	52	530	9,8	1,08 (0,76; 1,55) p=0,670	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,669	-
Niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia	112	528	21,2	30	530	5,7	3,75 (2,55; 5,50) p<0,001	0,16 (0,12; 0,20) p<0,001	6,43 (5,11; 8,66)
Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia	3	528	0,6	0	530	0,0	7,03 (0,36; 135,70) p=0,197	0,01 (0,00; 0,01) p=0,132	-

TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Related Adverse Events)

* zdarzenia niepożądane związane z leczeniem to zdarzenia przypisane przez badaczy do stosowanego w badaniu leczenia

Nie stwierdzono IS różnic w częstości raportowania następujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: anemii dowolnego stopnia, nudności dowolnego stopnia, biegunki dowolnego stopnia, zmniejszenia liczby białych krwinek dowolnego stopnia, zmniejszenia liczby neutrofili dowolnego stopnia, wymiotów dowolnego stopnia, zmniejszenia liczby płytek krwi dowolnego stopnia, neutropenii dowolnego stopnia. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 4.4.1 AKL wnioskodawcy.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. immune-mediated Adverse Events, imAE)

U 206 (39%) pacjentek z grupy PEMBR + CRT i u 90 (17%) pacjentek z grupy PLC + CRT wystąpiły jakiegokolwiek imAE dowolnego stopnia [RR=2,30 (95%CI: 1,85; 2,85) p<0,001], w tym u 25 (4,7%) pacjentek z grupy interwencji i u 7 (1,3%) pacjentek z grupy kontrolnej odnotowano jakiegokolwiek imAE 3.-5. stopnia [RR=0,03 (95%CI: 0,01; 0,05), p=0,001].

Ponadto IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono w częstości występowania niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia i nadczynność tarczycy dowolnego stopnia.

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym*.

Zdarzenie niepożądane	PEMBR + CRT (N=528)			PLC + CRT (N=530)			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek imAE dowolnego stopnia	206	528	39,0	90	530	17,0	2,30 (1,85; 2,85) p<0,001	0,22 (0,17; 0,27) p<0,001	4,54 (3,67; 5,96)
Jakiegokolwiek imAE 3.-5. stopnia	25	528	4,7	7	530	1,3	3,58 (1,56; 8,22) p=0,003	0,03 (0,01; 0,05) p=0,001	29,29 (18,28; 73,62)
Niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia	119	528	22,5	36	530	6,8	3,32 (2,33; 4,72) p<0,001	0,16 (0,12; 0,20) p<0,001	6,35 (5,02; 8,63)
Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia	3	528	0,6	0	530	0,0	7,03 (0,36; 135,70) p=0,197	0,01 (0,00; 0,01) p=0,132	-
Nadczynność tarczycy dowolnego stopnia	64	528	12,1	15	530	2,8	4,28 (2,47; 7,42) p<0,001	0,09 (0,06; 0,12) p<0,001	10,76 (8,06; 16,21)
Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia	2	528	0,4	0	530	0,0	5,02 (0,24; 104,30) p=0,297	0,00 (0,00; 0,01) p=0,246	-
Zapalenie błony śluzowej żołądka dowolnego stopnia	22	528	4,2	20	530	3,8	1,10 (0,61; 2,00) p=0,743	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,743	-
Zapalenie błony śluzowej żołądka 3.-5. stopnia	2	528	0,4	0	530	0,0	5,02 (0,24; 104,30) p=0,297	0,00 (0,00; 0,01) p=0,246	-
Zapalenie okrężnicy dowolnego stopnia	16	528	3,0	11	530	2,1	1,46 (0,68; 3,12) p=0,328	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,325	-
Zapalenie okrężnicy 3.-5. stopnia	4	528	0,8	4	530	0,8	1,00 (0,25; 3,99) p=0,996	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,996	-

imAE – zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. immune-mediated Adverse Events)

* zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym określono zgodnie z listą terminów określoną przez sponsora, niezależnie od tego, czy badacze przypisali je leczeniu stosowanemu w badaniu

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

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa w dniu 14.04.2025 r. przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (EMA, URPL, WHO, FDA oraz ChPL).

URPL

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Keytruda.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono informacje o zidentyfikowanych przez FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) zdarzeniach niepożądanych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PEMBR:

- od stycznia do marca 2017 r. otrzymano zgłoszenia dotyczące możliwego związku pembrolizumabu z toksycznością oczu, w tym utratą wzroku i odwarstwieniem siatkówki;
- od kwietnia do czerwca 2018 r. otrzymano zgłoszenia dotyczące możliwego związku pembrolizumabu z zespołem uwalniania cytokin oraz gruźlicą;
- od stycznia do marca 2021 r. otrzymano zgłoszenia dotyczące możliwego związku pembrolizumabu ze sklerodermą oraz ze stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych;
- od kwietnia do czerwca 2021 r. otrzymano zgłoszenia dotyczące możliwego związku pembrolizumabu z martwiczym zapaleniem powięzi;
- od lipca do września 2021 r. otrzymano zgłoszenia dotyczące możliwego związku pembrolizumabu z zespołem rozpadu guza;
- od kwietnia do czerwca 2022 r. otrzymano zgłoszenia dotyczące możliwego związku pembrolizumabu z rogówką kolczystokomórkową.

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) do dnia 14.04.2025 r. odnotowano łącznie 49 638 przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Keytruda, w tym 40 690 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w roku 2024 – 11 345 (22,86%). Najczęstszymi raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: progresja nowotworu złośliwego – 6 992 (14,09%), zgon – 3 317 (6,68%), stosowanie produktu w niezatwierdzonych wskazaniach – 2 982 (6,01%), biegunka – 2 368 (4,77%), zmęczenie – 2 318 (4,67%), wysypka – 1 859 (3,74%), gorączka – 1 811 (3,65%).

EMA

Na stronie EMA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Keytruda.

W bazie EudraVigilance do dnia 14.04.2025 r. zareportowano 52 736 przypadków zgłoszeń zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania – 11 689 (10,49%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) – 10 466 (9,40%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 9 183 (8,24%), choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – 9 099 (8,17%), choroby endokrynologiczne – 8 864 (7,96%).

WHO

W bazie VigiBase do dnia 14.04.2025 r. zgłoszono 90 025 raportów wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu leku Keytruda. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania – 22 569 (13%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach – 16 038 (9%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 14 542 (8%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) – 13 921 (8%), choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – 12 570 (7%).

CHPL

Leczenie skojarzone z chemioterapią lub chemioradioterapią:

- bardzo częste zdarzenia niepożądane ($\geq 1/10$): niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcia, łysienie, świąd, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi;
- częste zdarzenia niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną, niedoczynność kory nadnerczy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, hiponatremia, hipokalcemia, zaburzenia smaku, letarg, suchość oczu, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, suchość w jamie ustnej, zapalenie wątroby, ciężkie reakcje skórne, zapalenie skóry, rumień, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wyprysk, zapalenie mięśni, bóle kończyn, zapalenie stawów, ostre uszkodzenie nerek, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia.

Leczenie w monoterapii:

- bardzo częste zdarzenia niepożądane ($\geq 1/10$): niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, świąd, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka;
- częste zdarzenia niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie płuc, trombocytopenia, neutropenia, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną, nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku, suchość oczu, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej, zapalenie wątroby, ciężkie reakcje skórne, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo, wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie mięśni, bóle kończyn, zapalenie stawów, objawy grypopodobne, dreszcze, 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.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne KEYNOTE-A18, porównujące PEMBR w skojarzeniu z CRT w porównaniu do samej CRT.

W badaniu KEYNOTE-A18 stwierdzono występowanie IS różnicy na korzyść PEMBR + CRT względem PLC + CRT dla PK: PFS, OS, całkowita odpowiedź na leczenie. Dla pozostałych PK dotyczących odpowiedzi na leczenie nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A18 IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono w częstości raportowania TEAE 3.-5. stopnia. IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono również w częstości występowania następujących zdarzeń: leukopenii dowolnego stopnia, niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia, zwiększonego poziomu aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia, zwiększonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia, zwiększonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej 3.-5. stopnia. Wykazano IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT w częstości raportowania ciężkich TRAE, TRAE prowadzących do przerwania leczenia którymkolwiek z leków oraz jakichkolwiek TRAE stopnia 3.-5. Ponadto IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono w częstości występowania leukopenii dowolnego stopnia oraz niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia. IS różnice na niekorzyść grupy interwencji stwierdzono w częstości raportowania jakichkolwiek imAE dowolnego stopnia oraz imAE 3.-5. stopnia. Ponadto IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono w częstości występowania niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia i nadczynność tarczycy dowolnego stopnia.

Do ograniczeń AKL wnioskodawcy należą m.in.: ograniczona wiarygodność przedstawionych wyników z powodu nie ukończonego jeszcze badania KEYNOTE-A18; brak udziału w badaniu polskich ośrodków badawczych; zmiana PK PFS z oceny przez zaślepioną, niezależną centralną komisję na ocenę przez badacza; krótki okres obserwacji, co wpływa na dojrzałość danych dotyczących przeżycia.

Populację badania KEYNOTE-A18, włączonego do analizy klinicznej, stanowiły dorosłe pacjentki z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka w stopniu IB2-IIB z zajętymi węzłami chłonnymi lub w stopniu III-IVA niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych. W analizie klinicznej wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w EMA i wnioskowanym projektem programu lekowego B.159. Według wnioskodawcy EMA wskazała, że przyczyną zawężenia wskazania rejestracyjnego w stosunku do populacji badania KEYNOTE-A18 była mniejsza korzyść stosowania pembrolizumabu w początkowych stadiach choroby (IB2-IIB wg. FIGO 2014) w porównaniu do bardziej zaawansowanych (III-IVA wg FIGO 2014). **Należy jednak podkreślić, że w publikacji Lorusso 2024b, raportującej wyniki dla całej populacji uczestniczącej w badaniu** (tj. IB2-IIB i III-IVA), **analiza w podgrupach wykazała nieistotną statycznie różnicę dla** subpopulacji w wieku 65 lat, IB2-IIB, rasy białej, ECOG 1, dawki radioterapii poniżej 70 Gy i dla rodzaju radioterapii EBRT. W związku z powyższym nie możemy wykluczyć czy w subpopulacji pacjentek z *rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 w powyżej wskazanych podgrupach* *też nie będziemy obserwować nieistotnych statystycznie wyników. Istnieje ryzyko że w populacji objętej wnioskowanym programem lekowym wyniki mogą być nieistotne statystycznie lub osiągnięty będzie gorszy efekt.*

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda) stosowanego 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.

Porównywane interwencje

- Keytruda (pembrolizumab) stosowana zgodnie z zapisami ChPL (początkowo w skojarzeniu z chemioradioterapią (5 cykli), a następnie w monoterapii).
- Chemioradioterapia (z wykorzystaniem platyny).

Ocena doboru komparatora przedstawiona została w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Nie zidentyfikowano żadnych kosztów ponoszonych z perspektywy pacjenta.

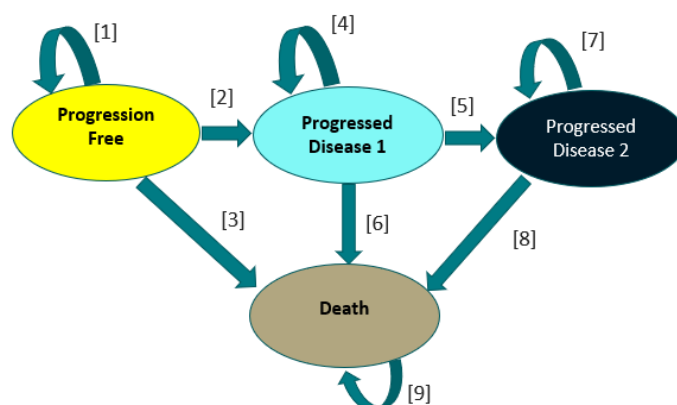
Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

Model analizy

Analizę ekonomiczną przygotowano w oparciu o model Markova dostarczony przez wnioskodawcę. W programie Microsoft Excel zaimplementowano kohortowy model przejść między stanami (ang. *state transition model*, STM) z zależnymi od czasu prawdopodobieństwami przejścia. Model składa się z czterech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia: stan bez progresji (PF), choroba postępująca po jednym zdarzeniu progresji (oznaczona jako PD1), choroba postępująca po dwóch lub więcej zdarzeniach progresji (oznaczona jako PD2) oraz zgon.

Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy



Objaśnienia: [1] Pozostanie w stanie wolnym od progresji; [2] Wystąpienie pierwszej progresji; [3] Zgon przed pierwszą progresją; [4] Pozostanie w stanie pierwszej progresji; [5] Wystąpienie drugiej progresji; [6] Zgon po pierwszej progresji i przed drugą progresją; [7] Pozostanie w stanie po drugiej progresji; [8] Zgon po drugiej progresji; [9] Zgon (stan absorbujący).

Horyzont czasowy

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono dla 50-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywnym (z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji modelowanej wynosił 50 lat). Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 7 dni (tydzień).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W ramach parametrów klinicznych w modelu ekonomicznym wnioskodawcy oszacowano parametry związane z prawdopodobieństwem przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu. Parametryczne krzywe przeżycia zostały dopasowane do krzywych z badań KEYNOTE-A18 oraz KEYNOTE-826 odpowiednio dla każdego ramienia w badaniu. Ekstrapolacje przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS), czasu do progresji (ang. *time to progression*, TTP), czasu między pierwszą a drugą progresją (oznaczonego jako TTP2), przeżycia po progresji (ang. *post progression survival*, PPS) oraz przeżycia po drugiej progresji (PPS2) zostały przeprowadzone w celu oszacowania wyników klinicznych poza czasem obserwacji z badania klinicznego. Analiza podstawowa uwzględniała zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia pojawiające się w badaniu KEYNOTE-A18 z częstotliwością co najmniej 5%.

Kryteria dopasowania funkcji parametrycznych przez wnioskodawcę przedstawiono w rozdz. 2.7 AE wnioskodawcy.

Najlepiej dopasowane przebiegi krzywych przeżycia zostały zaimplementowane w ramach scenariusza podstawowego analizy, a alternatywne modele wykorzystano w scenariuszach analizy wrażliwości. Scenariusze, które nie były poparte wynikami analizy statystycznej lub które nie mają wiarygodności klinicznej nie były uwzględniane w modelu ekonomicznym.

Skuteczność leczenia była modelowana poprzez zastosowanie różnych zestawów prawdopodobieństw przejść dla pembrolizumabu z chemioradioterapią oraz dla samej chemioradioterapii. Definicje klinicznych punktów końcowych z badań KEYNOTE-A18 oraz KEYNOTE-826, zastosowane w modelu ekonomicznym, opisano w AE wnioskodawcy w Tab. 5. Wyniki przeżycia całkowitego OS z KEYNOTE-A18 nie były dojrzałe na czas analizy pośredniej (*interim analysis 2*, IA2), dlatego zamiast OS KM z badania model przewidywał OS jako sumę PFS (przeżycie bez progresji, ang. *progression free survival*) i PPS (przeżycie po progresji, ang. *post progression survival*).

Koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (patrz rozdz. 2.8 AE wnioskodawcy):

- Koszty leku Keytruda;
- Koszty chemioradioterapii (w tym koszty cisplatyny, radioterapii, brachyterapii);
- Koszt podania pembrolizumabu z chemioradioterapią;
- Koszt podania chemioradioterapii;
- Koszt roczny diagnostyki i monitorowania w PL;
- Monitorowanie leczenia chemioradioterapią;
- Monitorowanie po zakończeniu leczenia (koszt wizyty);
- Koszty kolejnej linii po pierwszej progresji;
- Koszty kolejnej linii po drugiej progresji;
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- Koszty opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej źródłem danych o użytecznościach stanów zdrowia było badanie KEYNOTE-A18, którego wyniki zostały zaimplementowane przez autorów modelu ekonomicznego. Szczegółowy opis przedstawiono w rozdz. 2.9 AE wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Tabela 22. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr		Założenie/Wartość
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa		NFZ
Horyzont analizy		50 lat (utożsamiany z horyzontem dożywotnim)
Długość cyklu w modelu		7 dni (tydzień)
Charakterystyka populacji		
Średni wiek (lata)		
Średni masa ciała (kg)		
Średnia powierzchnia ciała (BSA)		
Parametry kliniczne		
Przeżycie wolne od progresji		
Czas do wystąpienia pierwszej progresji		
Czas do wystąpienia drugiej progresji		Rozkład log-normalny (TTP z KN-826)
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie PD1		Rozkład log-normalny (PFS, TTP z KN-826)
Prawdopodobieństwo zgonu w stanie PD2		Rozkład wykładniczy (PPS z KN-826)
Czas trwania leczenia		TTD KM z KN-A18
Ryzyko zgonu		Tablice trwania życia (GUS 2023)
Zdarzenia niepożądane		KEYNOTE-A18 (AE wnioskodawcy Tab. 21)
Parametry kosztowe		
Cena hurtowa brutto leku Keytruda (za opak.)	Z RSS	
	Bez RSS	14 927,60 zł
Koszty za mg cisplatyny		AE wnioskodawcy Tab. 23
Koszty radioterapii		AE wnioskodawcy Tab. 24
Koszty brachyterapii		AE wnioskodawcy Tab. 25
Koszt podania pembrolizumabu z chemioradioterapią		486,72 zł (AE wnioskodawcy Tab. 26)
Koszt podania chemioterapii		390,00 zł (AE wnioskodawcy Tab. 27)
Koszt roczny diagnostyki i monitorowania w PL		3 563,50 zł (AE wnioskodawcy Tab. 28)
Monitorowanie leczenia chemioradioterapią		270,40 zł (AE wnioskodawcy Tab. 29)
Monitorowanie po zakończeniu leczenia (koszt wizyty)		44,00 zł (AE wnioskodawcy Tab. 30)
Koszty kolejnej linii po pierwszej progresji		AE wnioskodawcy Tab. 33, Tab. 34
Koszty kolejnej linii po drugiej progresji		AE wnioskodawcy Tab. 35, Tab. 34
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		AE wnioskodawcy Tab. 36
Koszty opieki terminalnej		AE wnioskodawcy Tab. 37
Użyteczności		
Stan PF		0,946
PF (bez zdarzeń niepożądanych)		0,967
PD1		0,869
PD2		0,804
Zmniejszenie użyteczności PD2		-0,065

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej z RSS

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

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej bez RSS

	Keytruda + CRT	CRT	Różnica
Koszt nabycia leków [zł]			
w tym koszty pembrolizumabu [zł]			
w tym koszty chemioterapii [zł]			
w tym koszty radioterapii [zł]			
Koszty podania [zł]			
Koszt monitorowania leczenia [zł]			
Koszty kolejnej linii leczenia [zł]			
Koszt działań niepożądanych [zł]			
Koszty opieki paliatywnej [zł]			
Koszt całkowity [zł]			
LYG			
QALY			
ICUR [zł/QALY]	-	-	325 066

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z zastosowaniem samej chemioradioterapii jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Keytruda+CRT vs CRT wyniósł z RSS oraz bez RSS 325 066 zł/QALY. Wartość z RSS znajduje się poniżej a bez RSS powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy

wysokości progu (217 641 zł/QALY), wynosi [REDAKTOWANE]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto bez RSS oraz [REDAKTOWANE] od ceny zbytu netto z RSS.

W związku z wykazaniem w badaniu KEYNOTE-A18 przewagi leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z samą chemioradioterapią w odniesieniu do ryzyka zgonu lub progresji choroby oraz ryzyka wystąpienia samego zgonu, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy wykonano jednokierunkową oraz scenariuszową analizę wrażliwości. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (zmieniając parametry w zakresie zmienności wyniku klinicznego (95% CI) lub w zakresie zmienności $\pm 20\%$). W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości analizowano scenariusze, które dotyczyły następujących parametrów: dyskontowanie, parametry rozkładów związane z oszacowaniem prawdopodobieństwa przejść między stanami, koszty związane z leczeniem i monitorowaniem choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, użyteczności stanów zdrowia.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej, tj. oceniana technologia w wariancie z RSS jest efektywna kosztowo, a wartość oszacowanego parametru ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, natomiast w wariancie bez RSS oceniana technologia jest nieefektywna kosztowo.

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS wskazują na zmianę wnioskowania względem analizy podstawowej w wariancie z RSS w odniesieniu do następujących parametrów: horyzont czasowy 5-letni oraz 10-letni, testowanie rozkładu Weibulla dla PFS i TTP oraz uwzględnienie efektu zmniejszenia leczenia pembrolizumabem w TTP, gdzie oszacowana wartość parametru ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności. W wariancie bez RSS oceniana technologia pozostaje nieefektywna kosztowo dla wszystkich analizowanych scenariuszy.

W ramach AE wnioskodawcy wykonano także analizę probabilistyczną. Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, iż prawdopodobieństwo efektywności kosztowej zastosowania pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z zastosowaniem samej chemioradioterapii oszacowano na [REDAKTOWANE].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Należy zwrócić uwagę, iż wyniki AKL (badanie KN-A18) mają ograniczone przełożenie na populację polską. Powyższe wynika z faktu, iż dla populacji rasy białej (rasa biała stanowiła 48% osób w grupie ocenianej interwencji oraz 50% w grupie komparatora), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic z zakresie PFS pomiędzy grupą pacjentów stosujących pembrolizumab z chemioradioterapią a grupą stosującą samą chemioradioterapię [HR = 0.83 (95%CI: 0,59 – 1,15)]. W związku z powyższymi wynikami AE wnioskodawcy, które modelowano w oparciu o wyniki dla ogólnej populacji badania KN-A18, wskazujące na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci QALY mogą nie mieć przełożenia na polską populację docelową.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji danych o skuteczności leczenia (szczególnie PFS, TTP, PPS) poza horyzont czasu obserwacji w badaniu klinicznym (badanie KEYNOTE-A18). Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania oraz z uwagi na fakt, że część danych w badaniu klinicznym jest niedojrzała względem momentu zakończenia zbierania danych (IA2). Ze względu na tę niedojrzałość długoterminowe ekstrapolacje przeżycia były obarczone niepewnością. W modelu ekonomicznym jednak ekstrapolacji dokonano z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej oraz po konsultacji z ekspertami klinicznymi. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również alternatywne sposoby oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zdrowia”.
- „Innym ograniczeniem analizy ekonomicznej może być ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach kolejnych linii leczenia. Ze względu na brak polskich danych kosztowych jednoznacznie wskazujących na rodzaj i udziały poszczególnych schematów leczenia w ramach chemioterapii w kolejnych liniach zdecydowano się uwzględnić udziały chemioterapii z badań klinicznych (po pierwszej progresji uwzględniono udziały procentowe na podstawie danych z badań KEYNOTE-A18 oraz KEYNOTE-826) oraz na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych (po drugiej progresji uwzględniono udziały z ankiety wykonanej na potrzeby wniosku refundacyjnego Keytruda we wskazaniu przetrwałego i nawrotowego raka szyjki macicy, AOTMiT 140/2023). Wydaje się zatem, że przeprowadzone na tej podstawie oszacowania kosztów będą jak najbardziej zbliżone do realnej praktyki klinicznej w Polsce”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności. Jako uzasadnienie wskazano wyniki analizy klinicznej. W opinii analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla ocenianej technologii zastosowano chemioradioterapię. W opinii analityków Agencji uwzględniono prawidłowy komparator. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

W wyniku wyszukiwania wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania pembrolizumabu (Keytruda) we wskazaniu zgodnym z przedmiotem oceny. Przyczyną powyższego może być fakt, że wskazanie dotyczące leczenia dorosłych kobiet z zaawansowanym rakiem szyjki macicy zostało zarejestrowane stosunkowo niedawno tj. 21.10.2024.

Na stronie Agencji NICE podano informację, że na początku stycznia 2025 rozpocznie się ocena pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

W wyniku wyszukiwania Agencji nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych, w których oceniano efektywność kosztową stosowania pembrolizumabu (Keytruda) we wskazaniu zgodnym z przedmiotem oceny.

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy zaimplementowano model przejść między stanami (ang. *state transition model*, STM). Przy czym, nie przetestowano wiarygodności klinicznej otrzymanych oszacowań przy pomocy modelu wykorzystującego bezpośrednio krzywe przeżycia (ang. *partitioned survival model*, PSM). Podejście takie wskazano w publikacji Woods 2020.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Na potrzeby szacowania kosztu radioterapii wykorzystano wyceny następujących świadczeń „teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym 3D (kod produktu 5.07.01.0000023)” i „teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym 2D (kod produktu 5.07.01.0000022)” na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ 64/2024/DGL. Biorąc pod uwagę opis radioterapii przedstawiony w badaniu KEYNOTE-A18, wybór powyższych świadczeń wydaje się nieprawidłowy (patrz opis w rozdziale 3.5. Refundowane technologie medyczne). Z powodu uwzględnienia kosztu radioterapii w obu ramionach wpływ na wartość ICUR wydaje się minimalny.

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

Na niepewność dotyczącą wielkości modelowanego dodatkowego efektu zdrowotnego dla ocenianej technologii tj. pembrolizumabu z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii wpływa fakt, iż wyniki przeżycia całkowitego OS z KEYNOTE-A18 nie były dojrzałe na czas analizy pośredniej (*interim analysis* 2, IA2), a zamiast OS KM z badania model przewidywał OS jako sumę PFS (przeżycie bez progresji, ang. *progression free survival*) i PPS (przeżycie po progresji, ang. *post progression survival*).

Ponadto ograniczeniem AE wnioskodawcy jest możliwość przełożenia wyników badania KEYNOTE-A18 na populację polską. Powyższe wynika z faktu, iż dla populacji rasy białej (rasa biała stanowiła 48% osób w grupie ocenianej interwencji oraz 50% w grupie komparatora), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic z zakresie PFS pomiędzy grupą pacjentów stosujących pembrolizumab z chemioradioterapią a grupą stosującą samą chemioradioterapię [HR = 0.83 (95%CI: 0.59 – 1.15)]. W związku z powyższym wyniki AE wnioskodawcy, które modelowano w oparciu o wyniki dla ogólnej populacji badania KN-A18, wskazujące na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci QALY mogą nie mieć przełożenia na polską populację docelową.

Kolejnym ograniczeniem jest fakt, iż w badaniu KEYNOTE-A18 nie było danych dot. drugiej i kolejnych linii leczenia, w związku z czym część danych klinicznych wykorzystanych do oszacowań AE zaczerpnięto z badania KEYNOTE-826, które dotyczyło populacji tj. leczenia pierwszej linii pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

W AE wnioskodawcy przyjęto założenie, że w stanie choroba postępująca po jednym zdarzeniu progresji (PD1), pacjenci będą leczeni chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, co jest zgodne z zapisami katalogu chemioterapii (C.82.b).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu, która nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Walidację zewnętrzną przeprowadzono na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych prognozujących parametry kliniczne.

Wnioskodawca przeprowadził również walidację konwergencji, w ramach której wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy. W wyniku wyszukiwania wnioskodawcy nie odnaleziono pełnotekstowych publikacji oceniających efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu, natomiast w ramach walidacji konwergencji przytoczono wyniki odnalezionego abstraktu Liu 2024, w którym porównywano efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią z efektywnością kosztową samej chemioradioterapii w populacjach trzech państw: USA, Włochy, Chiny. Wyniki pokazują, że zastosowanie pembrolizumabu jest efektywne kosztowo względem obowiązujących w tych krajach progów w USA oraz w Chinach, natomiast nie jest efektywne kosztowo we Włoszech.

W wyniku wyszukiwania Agencji w dniu 01.04.2025 r. odnaleziono jedną pełnotekstową analizę ekonomiczną, opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego Courtney 2025 (USA), dotyczącą porównania efektywności kosztowej zastosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią oraz samej chemioradioterapii w leczeniu pierwszego rzutu nowo zdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy. W amerykańskiej analizie ekonomicznej, wykorzystano dane kliniczne w oparciu o badanie rejestracyjne zgodne z przedmiotem niniejszej oceny tj. KEYNOTE-A18. W analizie ekonomicznej Courtney 2025 uzyskano niższy inkrementalny efekt zdrowotny w postaci QALY w porównaniu do wyników analizy podstawowej przedłożonej w ramach niniejszej oceny (1,40 vs 2,44). Różnice w uzyskanych efektach zdrowotnych mogą wynikać z nieco innej struktury modelu. Należy jednocześnie zauważyć, iż według wyników scenariuszowej analizy wrażliwości w AE wnioskodawcy zmniejszenie inkrementalnego QALY do wartości 1,70 (dla scenariusza uwzględniającego zmniejszenie skuteczności leczenia dla TTP oraz scenariusza z ekstrapolacją PFS i TTP zgodnie rozkładem Weibulla) powoduje wzrost wartości ICUR do wartości powyżej progu opłacalności w wariancie z RSS tj. [REDACTED].

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda) stosowanego 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.

W badaniu KEYNOTE-A18 analiza w podgrupach wykazała nieistotną statycznie różnicę dla subpopulacji w wieku 65 lat, IB2-IIIB, rasy białej, ECOG 1, dawki radioterapii poniżej 70 Gy i dla rodzaju radioterapii EBRT. W związku z powyższym nie możemy wykluczyć czy w subpopulacji pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 w powyżej wskazanych podgrupach też nie będziemy obserwować nieistotnych statystycznie wyników. Istnieje ryzyko że w populacji objętej wnioskowanym programem lekowym wyniki mogą być nieistotne statystycznie lub osiągnięty będzie gorszy efekt.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią w miejsce chemioradioterapii jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania wyniósł 325 066 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS. Zdaniem analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której

koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu, wyniosła [REDACTED].

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji preparatu Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia w ramach istniejącego programu lekowego (PL) „B.159. Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Nie uwzględniono perspektywy pacjentów ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjentki w trakcie terapii raka szyjki macicy.

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmując okres od 1 lipca 2025 r. do 30 czerwca 2027 r.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze dla populacji docelowej: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono finansowanie chemioradioterapii tj. cisplatyna z radioterapią wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią. Natomiast w scenariuszu nowym założono rozszerzenie programu lekowego B.159 o terapię pembrolizumabem stosowanym z chemioradioterapią.

W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny oraz maksymalny. Warianty skrajne różniły się wartościami oszacowań podstawowych. Poszczególne warianty różniły się przyjętymi odsetkami pacjentek w stadium III i IVA wg FIGO 2014, pacjentek kwalifikujących się do chemioradioterapii, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia oraz pacjentek w stanie sprawności ECOG 0-1. Szczegółowe wartości odsetków dla wariantu minimalnego i maksymalnego znajdują się w AWB wnioskodawcy (rozdz. 2.1.4).

W AWB przedstawiono wyniki w wariantach z i bez uwzględnienia RSS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Zgodnie z projektem programu lekowego B.159 leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią przewidziane jest dla pacjentów z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy, według kluczowych kryteriów:

- wiek 18 lat i powyżej,
- stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- nowozdiagnozowany, miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy (stopień III-IVA zgodnie z klasyfikacją FIGO z 2014 r.)
- niestosowanie wcześniej terapii systemowej, immunoterapii, radykalnego leczenia chirurgicznego (tj. z zachowaną macicą) lub radioterapii z powodu raka szyjki macicy.

W tabeli poniżej opisano etapy szacowania przez wnioskodawcę populacji docelowej.

Tabela 26. Etapy szacowania populacji docelowej przez wnioskodawcę

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczbę pacjentek z rakiem szyjki macicy w Polsce	2337	2232	Liczbę nowych pacjentek z rakiem szyjki macicy (zachorowalność) w Polsce w latach 2023 – 2027 została ekstrapolowana na podstawie danych NFZ z lat 2013 - 2022
Rozkład stopnia III-IVA wg FIGO 2014 wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy			
Liczba pacjentek w stadium III wg FIGO 2014	506	483	Rozkład stopnia III-IVA wg FIGO 2014 wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy na podstawie danych z badania Basta 2019 (III: 21,7%; IVa: 1,7%)
Liczba pacjentek w stadium IVa wg FIGO 2014	41	39	
Liczba pacjentek kwalifikujących się do chemioradioterapii, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia			
Liczba pacjentek w stadium III wg FIGO 2014			Rozkład stopnia III-IVA wg FIGO 2014 wśród pacjentek z rakiem szyjki macicy kwalifikujących się do chemioradioterapii, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia na podstawie ankiety wśród 4 ekspertów
Liczba pacjentek w stadium IVa wg FIGO 2014			
Łączna liczba pacjentek w stadium III i IVa wg FIGO 2014			
Liczba pacjentek w stanie ogólnym ECOG 0-1			Odsetek pacjentek w stanie ogólnym ECOG 0-1 na podstawie publikacji Brau-Figueroa 2022, Coutinho 2024 i Perez-Regadera 2011 (średnia ważona liczebnością populacji w badaniach: 92%)

Udziały w rynku

W analizie założono stopniowe włączanie pacjentów do wnioskowanego programu lekowego B.159. Dynamikę włączania kolejnych pacjentów spośród populacji docelowej (), oszacowano na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród trzech ekspertów klinicznych. W AWB przyjęto średnią arytmetyczną z odsetków wskazanych przez ekspertów tj. odpowiednio w I i II roku scenariusza nowego.

Koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry kosztowe, różnicujące porównywane technologie:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty zdarzeń niepożądanych,
- koszty w kolejnej linii leczenia.
-

Koszty uwzględnione w AWB wnioskodawcy zostały szczegółowo przedstawione w niniejszym dokumencie w rozdziale AE.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku – wariant podstawowy (minimalny – maksymalny)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym – wariant podstawowy (minimalny – maksymalny)		

* w AWB przyjęto odsetki pacjentów z populacji docelowej, którzy będą stosować pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią na poziomie odpowiednio w I i II roku.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy - wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty podania leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty radioterapii				
pembrolizumab + chemioradioterapia	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + chemioradioterapia	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia	■	■	■	■
cisplatyna + radioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty sumaryczne	16 299 373,04	15 831 317,42	■■■■■	■■■■■
Scenariusz nowy				
Koszty leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
w tym pembrolizumab	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
cisplatyna + radioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty podania leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
cisplatyna + radioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty radioterapii				
pembrolizumab + chemioradioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
cisplatyna + radioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
cisplatyna + radioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + chemioradioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
cisplatyna + radioterapia	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia				
cisplatyna + radioterapia				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia				
w tym pembrolizumab				
cisplatyna + radioterapia				
Koszty podania leków				
pembrolizumab + chemioradioterapia				
cisplatyna + radioterapia				
Koszty radioterapii				
pembrolizumab + chemioradioterapia				
cisplatyna + radioterapia				
Koszty monitorowania leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia				
cisplatyna + radioterapia				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
pembrolizumab + chemioradioterapia				
cisplatyna + radioterapia				
Koszty w kolejnej linii leczenia				
pembrolizumab + chemioradioterapia				
cisplatyna + radioterapia				
Koszty sumaryczne	28 300 610,39	94 757 085,27		

Wariant podstawowy

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą 16,3 mln PLN 15,8 mln PLN w I i II roku.

W scenariuszu nowym **z RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

W scenariuszu nowym **bez RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 28,3 mln PLN i 94,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku.

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania dla wariantów skrajnych (minimalny i maksymalny). Szczegółowe etapy szacowania populacji dla wariantu minimalnego i maksymalnego znajdują się w AWB wnioskodawcy (rozdz. 2.1.4).

Wariant minimalny

W scenariuszu nowym **z RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Wariant maksymalny

W scenariuszu nowym z RSS koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz opis w Tabeli 30. Etapy szacowania populacji docelowej przez wnioskodawcę
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/?	W AWB uwzględniono 2 letni horyzont czasowy. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT: „Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące)”. Należy zwrócić uwagę na ryzyko nie osiągnięcia równowagi rynkowej w perspektywie dwóch lat. W drugim roku wnioskodawca założył przejęcie przez wnioskodawcę technologię [REDACTED] populacji docelowej, tym samym istnieć możliwość dalszego wzrostu populacji stosującej pembrolizumab w spojrzeniu z radio-chemioterapią.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Zmiany w udziałach w scenariuszu nowym ustalono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Natomiast wnioskodawca nie uwzględnił wpływu zastosowania wnioskowanej technologii na możliwość zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w ramach PL B.159. Zgodnie z kryteriami wyłączenia w badaniu KEYNOTE-826, do badania nie kwalifikowały się pacjentki, u których zastosowano wcześniej terapię z użyciem środka anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 lub terapii skierowanej na inny stymulujący lub współhamujący receptor komórek T.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd	=
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana wielkość dostaw pokrywa zużycie wynikające z oszacowań wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Zostało to opisane szczegółowo w niniejszej AWA w rozdziale 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Zostało to opisane szczegółowo w niniejszej AWA w rozdziale 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości testowano szacowanie populacji docelowej w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów. Dodatkowo przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (minimalny i maksymalny).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem.

W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Dane kosztowe zaimplementowano do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W związku z faktem, że wszystkie koszty oszacowane w analizie wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach opisanych w AE, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszej AWA BIA.

Dane kosztowe dla komparatorów zaimplementowane do modelu są identyczne w wariancie z i bez RSS. Rzeczywiste koszty komparatorów uzyskano bezpośrednio na podstawie komunikatów DGL NFZ oraz zarządzeń Prezesa NFZ.

Liczebność populacji docelowej (tj. liczba pacjentek z nowozdiagnozowanym miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy, stopień III-IVA zgodnie z klasyfikacją FIGO z 2014 r.) oszacowano na podstawie danych NFZ. Rozbieżność pomiędzy wnioskodawcą a ekspertem klinicznym w oszacowaniach populacji docelowej (rozdział „3.4.2.Opinie ekspertów klinicznych”) były przyczyną przeprowadzenia obliczeń własnych.

Wybór technologii alternatywnej jest spójny pomiędzy analizami, szczegółowe uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej zostało opisane w rozdział 3.6.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz A) przedstawiono szacowanie populacji docelowej w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące zachorowalności na raka szyjki macicy w Polsce. Analiza wrażliwości wykazała, że zmiana sposobu szacowania zachorowalności na raka szyjki macicy (w oparciu o dane KRN zamiast NFZ) spowoduje obniżenie wydatków budżetowych o ok. 11% zarówno w I jak i II roku analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z dużą rozbieżnością pomiędzy oszacowaniami liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z radiochemioterapią oszacowanymi przez wnioskodawcę a ekspertem klinicznym (vs 1130) podjęto decyzję o przeprowadzeniu obliczeń własnych.

W oparciu o opinię eksperta prof. dr. hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego Konsultanta Krajowego ds. Onkologii Ginekologicznej przyjęto liczbę pacjentów mogących kwalifikować się do wnioskowanej technologii w wysokości 1130 pacjentów. Dodatkowo przyjęto udział pembrolizumabu w skojarzeniu z radiochemioterapią w scenariuszu nowym na poziomie 55%. Pozostałe ustawienia zostały pozostawione jak w wariancie podstawowym.

W scenariuszu nowym z RSS koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji preparatu Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia w ramach istniejącego programu lekowego (PL) „B.159. Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy populacja docelowa leczona wnioskowaną interwencją wyniesie [redacted] pacjentów w pierwszym oraz [redacted] pacjentów w drugim roku refundacji.

Refundacja wnioskowanej interwencji wiązać będzie się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o odpowiednio:

- w wariantcie z RSS: [redacted] w pierwszym oraz [redacted] w drugim roku refundacji (wariant podstawowy).
- w wariantcie bez RSS: 28,3 mln zł w pierwszym oraz 94,8 mln zł w drugim roku refundacji (wariant podstawowy).
- w wariantcie z RSS: [redacted] w pierwszym oraz [redacted] w drugim roku refundacji (wariant maksymalny).

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmując okres od 1 lipca 2025 r. do 30 czerwca 2027 r. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z brzmieniem art. 11 ust 3a ustawy o refundacji okres obowiązywania decyzji administracyjnej o objęciu refundacją nie może przekraczać terminu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej, o którym mowa w art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, lub ochrony wynikającej z patentu, w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze. Zgodnie z informacjami zawartymi we Wniosku refundacyjnym, w przypadku produktu leczniczego Keytruda termin wygaśnięcia wyłączności rynkowej upływa z dniem [redacted] (natomiast termin wygaśnięcia ochrony patentowej to [redacted], a termin wygaśnięcia dodatkowego świadectwa ochronnego to [redacted]).

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag do programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: pembrolizumab, Keytruda. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną – HAS 2025. W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na niewystarczająco zaspokojoną potrzebę medyczną oraz wyniki badania KEYNOTE-A18 wskazujące na to, iż Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioradioterapią będzie miała dodatkowy wpływ na zachorowalność i śmiertelność. Ponadto odnaleziono dokument IQWIG 2025, w którym wskazano na występowanie dodatkowej korzyści ze stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią (przezskórna radioterapia, a następnie brachyterapia) w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Zwrócono jednak uwagę na przesłanki wskazujące na większą szkodliwość w niewielkim lub znacznym stopniu w kategorii poważnych/ciężkich zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Keytruda. Dodatkowo odnaleziono informację o prowadzonej ocenie w NICE, G-BA oraz CADTH, a także informację o odstąpieniu przez AWMSG od oceny ze względu na prowadzoną ocenę NICE. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla Keytruda (pembrolizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2025	Keytruda w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia zewnętrzną, a następnie brachyterapia), w leczeniu dorosłych pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stadium III (rozszczenie na ścianę miednicy i/lub dolną jedną trzecią pochwy, i/lub jest przyczyną wodonercza lub niewydolności nerki) - IVA (zajęcie błony śluzowej pęcherza moczowego lub odbytnicy - sąsiadujących narządów miednicy) z zajęciem lub bez	<u>Rekomendacja pozytywna</u> HAS wskazuje, że Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z radiochemioterapią (radioterapia zewnętrzną, a następnie brachyterapia), zapewnia umiarkowaną poprawę w zakresie świadczonych usług medycznych (ASMR III) w porównaniu z chemioradioterapią. W rekomendacji zwrócono uwagę na obecnie niewystarczająco zaspokojoną potrzebę medyczną oraz, że biorąc pod uwagę dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa niespecyficzne dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stadium III - IVA według FIGO 2014, oczekuje się, że Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z radiochemioterapią będzie miała dodatkowy wpływ na zachorowalność i śmiertelność. Nie wykazano jednak jeszcze dodatkowego wpływu na jakość życia. Wskazano, iż HAS oczekuje wyników badania KEYNOTE A-18 w ciągu 5 lat.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	zajęcia węzłów chłonnych miednicy i/lub para-aortalnych węzłów chłonnych, zgodnie z FIGO 2014, które nie otrzymały wcześniejszego leczenia radykalnego	
G-BA 2024	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią (przezskórna radioterapia, a następnie brachyterapia) w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy (stadium III do IVA według FIGO 2014) u dorosłych, którzy nie otrzymali wcześniej radykalnego leczenia	W toku oceny.
IQWiG 2025	Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią (przezskórna radioterapia, a następnie brachyterapia) w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy (stadium III do IVA według FIGO 2014) u dorosłych, którzy nie otrzymali wcześniej radykalnego leczenia	IQWiG wskazuje, iż w przypadku pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy (stadium III do IVA według FIGO 2014), które nie otrzymały wcześniej radykalnego leczenia, istnieją dowody na niekwantyfikowalną dodatkową korzyść ze stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią (przezskórna radioterapia, a następnie brachyterapia) w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. W przypadku kilku wyników w kategorii poważnych/ciężkich zdarzeń niepożądanych istnieją przesłanki wskazujące na większą szkodliwość w niewielkim lub znacznym stopniu.
AWMSG 2023	Pembrolizumab z chemioradioterapią w terapii uprzednio nieleczzonego zaawansowanego raka szyjki macicy wysokiego ryzyka	Wyłączone z oceny ze względu na prowadzoną ocenę NICE.
CADTH 2025	Pembrolizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem szyjki macicy w stadium III-IVA według FIGO 2014, w skojarzeniu z chemioradioterapią (CRT)	W toku oceny.
NICE 2025	Pembrolizumab z chemioradioterapią w terapii uprzednio nieleczzonego zaawansowanego raka szyjki macicy wysokiego ryzyka	W toku oceny.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Bez ograniczeń	
Belgia	Nie	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	
Cypr	Nie	Nie dotyczy	
Czechy	Nie	Nie dotyczy	
Dania	Nie	Nie dotyczy	
Estonia	Nie	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	
Francja	Nie	Nie dotyczy	
Grecja	Nie	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	
Holandia	Nie	Nie dotyczy	
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	
Islandia	Nie	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Nie	Nie dotyczy	
Luksemburg	Tak	Bez ograniczeń	
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	
Malta	Nie	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	Bez ograniczeń	
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	
Węgry	Nie	Nie dotyczy	
Włochy	Nie	Nie dotyczy	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Nie zawężono wskazań refundacyjnych.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.03.2025 r., znak PLR.4500.4395.2024.13.MKO (data wpływu do AOTMiT 06.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.04.2025 r., znak OT.423.1.18.2025.7.DA. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 23.04.2025 r.

Problem zdrowotny

ICD-10: C53 - nowotwór złośliwy szyjki macicy

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Skorzarzenie radioterapii opartej na kombinacji EBRT w obrębie miednicy z chemioterapią opartą na związkach platyny (cisplatyna/ karboplatyna) oraz brachyterapii u pacjentek z rakiem szyjki macicy jest finansowane ze środków publicznych.

Według najnowszych wytycznych klinicznych Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (PTGO 2024) rekomendowaną opcją w I linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy jest zastosowanie pembrolizumabu z chemioradioterapią. Wytyczne NCCN 2025 we wnioskowanej populacji zalecają stosowanie kombinacji radioterapii wiązką zewnętrzną (EBRT) opartą na związkach platyny (lub karboplatyny w przypadku nietolerancji cisplatyny), brachyterapii, bez/z dodatkiem pembrolizumabu. Wytyczne KSGO 2025 zalecają stosowanie chemioradioterapii u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy, z możliwością dodania do chemioradioterapii inhibitora punktów kontrolnych. Wskazano również, że chemioterapia indukcyjna może być stosowana przed chemioradioterapią. W wytycznych SEOM/GEICO 2024 wskazano, iż standardem leczenia LACC jest pierwotna cotygodniowa CRT oparta na cisplatynie (40 mg/m²) do czasu zatwierdzenia immunoterapii. Dla wybranych pacjentów opcją leczenia może być chemioterapia indukcyjna z zastosowaniem schematu INTERLACE przed ostateczną CRT.

Zdaniem ekstra klinicznego (prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński) aktualnie stosowane technologie medyczne w I linii leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy to chemioradioterapia stanowiąca dominującą formę leczenia (45%) i chemioterapia (15%).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki badania rejestracyjnego KEYNOTE-A18, na podstawie którego przeprowadzono porównanie PEMBR + CRT vs. PLC + CRT.

Populację badania KEYNOTE-A18, włączonego do analizy klinicznej, stanowiły dorosłe pacjentki z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka w stopniu IB2-IIB z zajętymi węzłami chłonnymi lub w stopniu III-IVA niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych. W analizie klinicznej wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w EMA i wnioskowanym projektem programu lekowego B.159. Według wnioskodawcy EMA wskazała, że przyczyną zawężenia wskazania rejestracyjnego w stosunku do populacji badania KEYNOTE-A18 była mniejsza korzyść stosowania

pembrolizumabu w początkowych stadiach choroby (IB2-IIB wg FIGO 2014) w porównaniu do bardziej zaawansowanych (III-IVA wg FIGO 2014). **Należy jednak podkreślić, że w publikacji Lorusso 2024b, raportującej wyniki dla całej populacji uczestniczącej w badaniu** (tj. IB2-IIB i III-IVA), **analiza w podgrupach wykazała nieistotną statystycznie różnicę dla** subpopulacji w wieku 65 lat, IB2-IIB, rasy białej, ECOG 1, dawki radioterapii poniżej 70 Gy i dla rodzaju radioterapii EBRT. W związku z powyższym nie możemy wykluczyć czy w subpopulacji pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 w powyżej wskazanych podgrupach też nie będziemy obserwować nieistotnych statystycznie wyników. Istnieje ryzyko że w populacji objętej wnioskowanym programem lekowym wyniki mogą być nieistotne statystycznie lub osiągnięty będzie gorszy efekt.

PFS

PFS w ocenie badacza zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 lub potwierdzone histopatologicznie stanowiło pierwszorzędowy PK badania KEYNOTE-A18. PFS wg kryteriów RECIST, wersja 1.1, w ocenie BICR stanowiło drugorzędowy PK badania.

Wyniki dotyczące PFS w podgrupie pacjentów w stadium III-IVA były dostępne wyłącznie w ocenie badacza, podczas gdy dla PFS ocenianego przez BICR obejmowały całą populację, w tym pacjentów w stadium IB2-IIB, w związku z czym poniżej przedstawiono wyniki jedynie wg oceny badacza (pierwszorzędowy PK).

1. analiza pośrednia:

- w grupie pacjentek stosujących PEMBR + CRT wykazano redukcję ryzyka progresji choroby o 42%, w porównaniu do grupy pacjentek stosujących PLC + CRT [HR=0,58 (95%CI: 0,42; 0,80), p=bd];
- mediana PFS nie została osiągnięta w obu grupach;
- łącznie w obu ramionach badania odnotowano 156 progresji choroby lub zgonów.

2. analiza pośrednia:

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

OS

Przeżycie całkowite stanowiło pierwszorzędowy PK badania KEYNOTE-A18. W przypadku 1. analizy pośredniej wyniki dotyczące OS obejmowały całą populację, w tym pacjentów w stadium IB2-IIB. Poniżej przedstawiono wyniki dla 2. analizy pośredniej, dla której dane w podgrupie pacjentów w stadium III-IVA były dostępne.

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

Odpowiedź na leczenie

W przypadku 1. analizy pośredniej wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie obejmowały całą populację, w tym pacjentów w stadium IB2-IIB. Poniżej przedstawiono wyniki dla 2. analizy pośredniej, dla której dane w podgrupie pacjentów w stadium III-IVA były dostępne.

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) została stwierdzona u 64% pacjentów leczonych PEMBR + CRT w porównaniu do 54,7% pacjentów leczonych PLC + CRT. Wykazano istotną statystycznie wyższość w częstości osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie na korzyść grupy interwencji [RR=1,17; (95%CI: 1,02; 1,34); p=0,021].

Dla pozostałych PK dotyczących odpowiedzi na leczenie nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Jakość życia

W związku z brakiem dostępu do abstraktu konferencyjnego Sukhin 2025, przedstawiono dane od wnioskodawcy. W abstrakcie przedstawiono dane dotyczące jakości życia dla 2. analizy pośredniej. Wyniki w zakresie oceny jakości życia były dostępne wyłącznie dla całej populacji badania KEYNOTE-A18, tj. dla wszystkich pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 oraz w stopniu IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi. Wyniki przedstawiono w oparciu o kwestionariusze: EORTC QLQ-C30, QLQ-C30 oraz EQ-5D-5L VAS.

W obu ramionach badania podobne odsetki pacjentek uzyskały poprawę lub stabilizację wyników w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (QLQ-C30 GHS/QoL) (81,3% w porównaniu z 81,6), funkcjonowania fizycznego (QLQ-C30 PF) (81,1% w porównaniu z 82,6%), skali objawów QLQ-CX24 (87,3% w porównaniu z 89,3%) i EQ-5D-5L VAS (77,1% w porównaniu z 81,3%). Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic między grupami w zmianach wyników PROs (ang. *patient-reported outcomes*) od początku badania do 36. tygodnia leczenia.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmowały całą populację badania KEYNOTE-A18, tj. pacjentki z rakiem szyjki macicy w stadium III-IVA wg FIGO 2014 jak i w stopniu IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi. W niniejszej AWA przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla dłuższego okresu obserwacji – 2. analizy pośredniej.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*, TEAE)

U 413 (78,2%) pacjentek z grupy interwencji i u 371 (70%) pacjentek z grupy kontrolnej odnotowano TEAE 3.-5. stopnia [RR=1,12 (95%CI: 1,04; 1,20), p=0,002]. Istotne statystycznie różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono również w częstości raportowania TEAE 3.-5. stopnia [RR=1,12 (95%CI: 1,04; 1,20), p=0,002].

Ponadto IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono w częstości występowania: leukopenii dowolnego stopnia, niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia, zwiększonego poziomu aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia, zwiększonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia, zwiększonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej 3.-5. stopnia.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-Related Adverse Events*, TRAE)

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

Ponadto IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono w częstości występowania leukopenii dowolnego stopnia oraz niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated Adverse Events*, imAE)

U 206 (39%) pacjentek z grupy PEMBR + CRT i u 90 (17%) pacjentek z grupy PLC + CRT wystąpiły jakiegokolwiek imAE dowolnego stopnia [RR=2,30 (95%CI: 1,85; 2,85) p<0,001], w tym u 25 (4,7%) pacjentek z grupy interwencji i u 7 (1,3%) pacjentek z grupy kontrolnej odnotowano jakiegokolwiek imAE 3.-5. stopnia [RR=0,03 (95%CI: 0,01; 0,05), p=0,001].

Ponadto IS różnice na niekorzyść PEMBR + CRT stwierdzono w częstości występowania niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia i nadczynność tarczycy dowolnego stopnia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Nie zidentyfikowano żadnych kosztów ponoszonych z perspektywy pacjenta.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z zastosowaniem samej chemioradioterapii jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Keytruda+CRT vs CRT wyniósł z RSS [redacted] oraz bez RSS 325 066 zł/QALY. Wartość z RSS znajduje się poniżej a bez RSS powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (217 641 zł/QALY), wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto bez RSS oraz [redacted] od ceny zbytu netto z RSS.

W związku z wykazaniem w badaniu KEYNOTE-A18 przewagi leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z samą chemioradioterapią w odniesieniu do ryzyka zgonu lub progresji

choroby oraz ryzyka wystąpienia samego zgonu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wariant podstawowy

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą 16,3 mln PLN 15,8 mln PLN w I i II roku.

W scenariuszu nowym **z RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku.

W scenariuszu nowym **bez RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 28,3 mln PLN i 94,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku.

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania dla wariantów skrajnych (minimalny i maksymalny). Szczegółowe etapy szacowania populacji dla wariantu minimalnego i maksymalnego znajdują się w AWB wnioskodawcy (rozdz. 2.1.4).

Wariant minimalny

W scenariuszu nowym **z RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku.

Wariant maksymalny

W scenariuszu nowym **z RSS** koszty całkowite dla budżetu NFZ wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku. W przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną – HAS 2025. W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na niewystarczająco zaspokojoną potrzebę medyczną oraz wyniki badania KEYNOTE-A18 wskazujące na to, iż Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioradioterapią będzie miała dodatkowy wpływ na zachorowalność i śmiertelność. Ponadto odnaleziono dokument IQWiG 2025, w którym wskazano na występowanie dodatkowej korzyści ze stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią (przezskórna radioterapia, a następnie brachyterapia) w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą. Zwrócono jednak uwagę na przesłanki wskazujące na większą szkodliwość w niewielkim lub znacznym stopniu w kategorii poważnych/ciężkich zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Keytruda. Dodatkowo odnaleziono informację o prowadzonej ocenie w NICE, G-BA oraz CADTH, a także informację o odstąpieniu przez AWMSG od oceny ze względu na prowadzoną ocenę NICE.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Lorusso 2024a	Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al; ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 investigators. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2024 Apr 6;403(10434):1341-1350. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38521086
Lorusso 2024b	Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al; ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 investigators. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2024 Oct 5;404(10460):1321-1332. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01808-7. Epub 2024 Sep 14. Erratum in: Lancet. 2024 Nov 2;404(10464):1730. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02371-7. PMID: 39288779
Sukhin 2025	Sukhin V, Salutari V, Lazzari R, et al. Patient-Reported Outcomes With Pembrolizumab Plus Chemoradiotherapy For High-Risk, Locally Advanced Cervical Cancer: Interim Analysis 2 Results From The Randomised, Double-Blind, Phase 3 ENGOT-Cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 Study. International Journal of Gynecological Cancer, Volume 35, Issue 2, Supplement 1,2025, 101697, ISSN 1048-891X, https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101697
EMA 2024	European Medicines Agency: Assessment report, Keytruda, International non-proprietary name: Pembrolizumab; Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0145. 19 September 2024; EMA/480904/2024
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Cervical Cancer, Version 4.2025 — March 24, 2025
PTGO 2024	Sznurkowski JJ, Bodnar L, Łukasz Szyłberg, et al. The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cervical Cancer (v2024.0). J. Clin. Med. 2024, 13, 4351. https://doi.org/10.3390/jcm13154351
SEOM/GEICO 2024	Manso L, Ramchandani-Vaswani A, Romero I, et al. SEOM-GEICO Clinical Guidelines on cervical cancer (2023). Clinical and Translational Oncology (2024) 26:2771–2782. https://doi.org/10.1007/s12094-024-03604-3
KSGO 2025	Yoo JG, Lee SJ, Nam EJ, et al. Clinical practice guidelines for cervical cancer: an update of the Korean Society of Gynecologic Oncology Guidelines. J Gynecol Oncol. 2025 Jan;36(1):e70. https://doi.org/10.3802/jgo.2025.36.e70 . pISSN 2005-0380-eISSN 2005-0399
Pozostałe publikacje	
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego (16.04.2025)
Woods 2020	Beth S. Woods, Eleftherios Sideris, Stephen Palmer, Nick Latimer, Marta Soares, Partitioned Survival and State Transition Models for Healthcare Decision Making in Oncology: Where Are We Now?, Value in Health, Volume 23, Issue 12, 2020, Pages 1613-1621, ISSN 1098-3015, https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.2094 .
Liu 2024	Liu K, Zhu Y, Zhu H. 27P Concurrent chemoradiotherapy and immunotherapy for locally advanced cervical cancer: A cost-effectiveness analysis based on the KEYNOTE-A18 trial. ESMO Open 2024 9 Article Number 103527 Supplement 5. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103527
Courtney 2025	Courtney PT, Venkat PS, Shih YT, et al. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab With Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. JAMA Netw Open. 2025;8(3):e250033. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.0033

13. Załączniki

- Załącznik 1 Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, Warszawa 2024
- Załącznik 2 Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, Warszawa 2024
- Załącznik 3 Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, Warszawa 2024
- Załącznik 4 Analiza wpływu na budżet dla leku Keytruda stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, Warszawa 2024
- Załącznik 5 Uzupełnienie w sprawie minimalnych. Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy. Odpowiedź na pismo nr OT. 423.1.18.2025.7.DA. Warszawa, 2025.
- Załącznik 6 Uzgodniony projekt programu lekowego