



## Rekomendacja nr 12/2024

z dnia 7 lutego 2024 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” **pod warunkiem** [REDACTED]

#### Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum, PEM) w skojarzeniu z leczeniem standardowym (SoC; dostępną chemioterapią) w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ , i które nie były wcześniej leczone chemioterapią ogólnoustrojową.

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki badania KEYNOTE-826 z randomizacją (RCT) dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PEM jako terapii dodanej do standardowej terapii (SoC) w porównaniu SoC. Wyniki badania wykazały korzyść kliniczną ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej. Stosowanie PEM + SoC vs SoC w 39 - miesięcznym okresie obserwacji wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (I-rzędowy punkt końcowy; 28,6 msc. PEM+SoC vs 16,5 msc. SoC; niższe ryzyko zgonu o 40%), a także przeżycia wolnego od progresji (I rzędowy punkt końcowy; 10,5 msc. PEM+SoC vs 8,2 msc. SoC). W krótszym okresie obserwacji 17,2 msc. dla PEM+SoC została osiągnięta mediana PFS (PEM+SoC 10,4 mies. vs. SoC 8,2 mies.). Leczenie PEMBR + SoC w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia.

Przy zastosowaniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, oszacowane współczynniki ICUR znajdują się [REDACTED], o którym mowa w ustawie o refundacji.

Pod uwagę wzięto również wnioski płynące z analizy wpływu na budżet, które wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie prowadzić do [REDACTED] wydatków płatnika publicznego, które w 2-letnim horyzoncie analizy w wariancie z RSS oszacowano na: [REDACTED] w I roku i [REDACTED] II roku refundacji. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących wielkości populacji docelowej.

Mając na względzie zebrane w procesie oceny informacje, a także stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, GTIN: 05901549325126, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej (1143.0 Pembrolizumab).

### **Problem zdrowotny**

Rak szyjki macicy (ang. cervical cancer; CC; ICD-10: C53) dotyczy dolnej, wąskiej części macicy i rozwija się na jej powierzchni, a z biegiem czasu może wnikać głębiej w macicę i sąsiadujące tkanki. Do najczęściej diagnozowanych należy: nowotwór płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma; ok 80-90% przypadków) oraz gruczolakorak (adenocarcinoma; 5-20%) pozostałe to nowotwór neuroendokryny (neuroendocrine tumor), inne nowotwory nabłonkowe, nowotwór niezróżnicowany (undifferentiated carcinoma).

Nowotwór szyjki macicy rozwija się powoli i może nie dawać żadnych objawów. We wczesnym stadium wykrywany jest dzięki badaniom cytologicznym. W większości przypadków przyczyną nowotworu jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne, a także technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych wnioskodawca jako komparatory dla pembrolizumabu (PEM) uznał: paklitaksel z cisplatyną ± bewacyzumab lub paklitaksel z karboplatiną, ± bewacyzumab.

Wybór komparatora uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Pembrolizumab (PEM) to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) pembrolizumab (PEM) jest wskazany w leczeniu m.in. raka szyjki macicy. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono badanie pierwotne KEYNOTE-826 (Colombo 2021, Monk 2023a, Monk 2023b, Monk 2023c, ██████████) – międzynarodowe (19 krajów), wieloośrodkowe (151 ośrodków) badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEM) w połączeniu z terapią standardową (SoC) vs SoC wśród dorosłych pacjentów z CC. Wyniki w zakresie skuteczności przedstawiono dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq$ 1 (z uwagi na populację określoną we wniosku), a dla bezpieczeństwa dla całej włączonej populacji (tylko takie wyniki były dostępne). Liczba pacjentów ogółem włączonych do badania N=617 (PEM+SoC n=308; SoC n=309), w tym subpopulacja z ekspresją PD-L1 z CPS $\geq$ 1 PEM+SoC n=273; SoC n=275. Okres obserwacji: 17,2 miesiąca (Colombo 2021 – publikacja główna), 39,1 miesiąca (Monk 2023b – abstrakt konferencyjny z wynikami finalnej analizy).

Jakość badania oceniono za pomocą narzędzia Cochrane RoB2 dla badań randomizowanych. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Dodatkowo w Analizie Klinicznej (AKL) wnioskodawcy przedstawiono wyniki 2 przeglądów systematycznych: Schmidt 2022, Maiorano 2022.

#### Skuteczność kliniczna

##### PEM + SoC vs SoC (KEYNOTE-826)

Wyniki istotne statystycznie (IS) na korzyść wnioskowanej interwencji PEM+SoC w porównaniu do SoC odnotowano dla punktów końcowych:

- pierwszorzędowych dla mediany okresu obserwacji:
  - 17,2 msc. (Colombo 2021)
    - przeżycia całkowitego (OS; ang. overall survival) – mediana OS: PEM+SoC nie osiągnięto (95% CI: 19,8; nie osiągnięto) vs. SoC 16,3 (95% CI: 14,5; 19,4); zgony [%pacjentów]: 43,2% (118/273) vs 56% (154/275); HR=0,64 (95% CI: 0,50; 0,81); p<0,001;
    - przeżycia wolnego od progresji (PFS; ang. progression-free survival): mediana PFS wg oceny badacza: PEM+SoC 10,4 mies. (95% CI: 9,7; 12,3) vs. SoC 8,2 mies. (95% CI: 6,3; 8,5), HR=0,62 (95% CI: 0,50; 0,77); p<0,001;
  - 39,1 msc. (Monk 2023b, Monk 2023c, ██████████)
    - OS: mediana OS: PEM+SoC 28,6 (95% CI: 22,1; 38,0) vs. SoC 16,5 (95% CI: 14,5; 20,0); zgony [%pacjentów]: 56% (153/273) vs 73,1% (201/275); HR=0,60 (95% CI: 0,49; 0,74); p<0,0001;
    - PFS: mediana PFS wg oceny badacza: PEM+SoC 10,5 mies. (95% CI: 9,7; 12,3) vs. SoC 8,2 mies. (95% CI: 6,3; 8,5), HR=0,58 (95% CI: 0,47; 0,71); p<0,0001;
- drugorzędowych dla mediany okresu obserwacji:
  - 17,2 msc. (Colombo 2021)
    - obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) – PEM+SoC 68,1% (186/273) vs. SoC 50,2% (138/275); RR=1,36 (95% CI: 1,18; 1,57), p<0,001; RD=0,18 (95% CI: 0,10; 0,26); p<0,001;
    - całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR) – PEM+SoC 22,7% (62/273) vs. SoC 13,1% (36/275); RR=1,73 (95% CI: 1,19; 2,52), p=0,004; RD=0,10 (95% CI: 0,03; 0,16); p=0,003;
    - częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) – PEM+SoC 45,4% (124/273) vs. SoC 37,1% (102/275); RR=1,22 (95% CI: 1,00; 1,50), p=0,049; RD=0,08 (95% CI: 0,00; 0,17); p=0,047;

- progresji choroby (PR) – PEM+SoC 3,3% (9/273) vs. SoC 10,5% (29/275); RR=0,31 (95% CI: 0,15; 0,65), p=0,002; RD=-0,07 (95% CI: -0,11; -0,03); p=0,001;
- 39,1 msc. (Monk 2023b, Monk 2023c, ██████████)
  - obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) – PEM+SoC 68,5% (187/273) vs. SoC 50,9% (140/275); RR=1,35 (95% CI: 1,17; 1,55), p<0,001; RD=0,18 (95% CI: 0,10; 0,26); p<0,001;
  - całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR) – PEM+SoC 25,6% (70/273) vs. SoC 14,5% (40/275); RR=1,76 (95% CI: 1,24; 2,50), p=0,002; RD=0,11 (95% CI: 0,04; 0,18); p=0,001;
  - progresji choroby (PR) – PEM+SoC 3,3% (9/273) vs. SoC 10,5% (29/275); RR=0,31 (95% CI: 0,15; 0,65), p=0,002; RD=-0,07 (95% CI: -0,11; -0,03); p=0,001;

Różnicę IS na korzyść komparatora odnotowano dla stabilizacji choroby (SD) (dla mediany okresu obserwacji: 17,2 msc. PEM+SoC 21,2% (58/273) vs. SoC 32% (88/275); RR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,88), p=0,005; RD=-0,11 (95% CI: -0,18; -0,03); p=0,004, a dla 39,1 msc. PEM+SoC 20,9% (57/273) vs. SoC 31,3% (86/275); RR=0,67 (95% CI: 0,50; 0,89), p=0,002; RD=-0,10 (95% CI: -0,11; -0,03); p=0,001

Wyniki nie osiągnęły IS dla czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana obserwacji 17,2 msc.) oraz dla PR (mediana obserwacji 39,1 msc.).

Ponadto wnioskodawca przedstawił porównanie skuteczności leczenia w zależności od stosowania bewacyzumabu w którym wykazał m.in. ██████████

### **Bezpieczeństwo**

#### **PEM + SoC vs SoC (KEYNOTE-826)**

Dla mediany okresu obserwacji 17,2 msc. IS różnice na niekorzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu do SoC odnotowano dla wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) 3.-5. stopnia [RR=1,09 (95%CI: 1,00; 1,18); p=0,045] oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym [RR=1,41 (95%CI: 1,12; 1,79); p=0,004]. Nie raportowano różnic IS pomiędzy grupami PBM+SoC vs SoC dla AE: ogółem, ciężkich, prowadzących do całkowitego przerwania leczenia oraz zgonu z powodu AE. (Colombo 2021).

Dla mediany okresu obserwacji 39,1 msc. (Monk 2023b) IS różnice na niekorzyść PBM+SoC vs SoC odnotowano dla zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia [RR=1,09 (95%CI: 1,01; 1,19); p=0,034]. Dla punktów końcowych: anemia 3.-5. stopnia, neutropenia 3.-5. stopnia i nadciśnienie 3.-5. stopnia różnice nie były znamienne statystycznie.

#### **Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie**

Clinical Trials - zgodnie z odnalezionymi danymi ciężkie AE raportowano w PBM+SoC z częstością 51,14% (157/307) vs SoC 42,72% (132/309) - z obliczeń własnych Agencji wynik jest IS [RR=1,20 (95%CI: 1,01; 1,42); p=0,037]. AE prowadzące do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym zgłaszano dla PBM+SoC z częstością 40,72% (125/307) vs SoC 29,45% (91/309) – z szacunków Agencji różnica jest znamienna statystycznie [RR=1,38 (95%CI: 1,11; 1,72); p=0,004].

ChPL produktu leczniczego Keytruda do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często (≥1/10) zalicza: zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną, niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie tarczycy, nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokalcemia, letarg, suchość oczu, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, suchość w jamie ustnej, zapalenie wątroby, ciężkie reakcje skórne, rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie skóry, suchość skóry, wyprysk, bóle kończyn, zapalenie stawów, ostre uszkodzenie nerek, objawy grypopodobne, dreszcze,

zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

VigiBase – odnotowano łącznie 54 081 zdarzeń niepożądanych, wśród których najczęściej raportowano epizody należące do grup: „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” (15%), „urazy, zatrucia i powikłania proceduralne” (10%).

FAERS – odnotowano łącznie 37 392 zdarzeń niepożądanych, a najczęściej raportowano wystąpienie progresji nowotworu złośliwego (15%), zgonu (7,5%).

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

### Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania na podstawie przeprowadzonej analizy wpływa:

- mała liczba badań (jedno randomizowane badanie kliniczne);
- badanie KEYNOTE-826 zostało przeprowadzone w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, wykonano analizę dla subpopulacji PD-L1 CPS  $\geq 1$ ;
- brak opublikowanych danych dotyczących bezpieczeństwa wyłącznie dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 z CPS  $\geq 1$ ;
- [redacted]

Pozostałe wyniki badań i ograniczenia omówiono w AWA i AKL wnioskodawcy.

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabu; PEM) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA).

W analizie przyjęto:

- komparatory: standardowe leczenie (SoC; schematy chemioterapii; paklitaksel z cisplatyną lub karboplatyną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu; SoC);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta) jest tożsama;
- horyzont czasowy: dożywotni (50 lat);
- uwzględnione koszty: interwencji i chemioterapii, podania leków, monitorowania leczenia, koszty kolejnych linii leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki paliatywnej;
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEM + SoC vs SoC jest [redacted], ICUR w wariancie z RSS wyniósł [redacted] a bez RSS: [redacted], natomiast progowa ceny zbytu netto [redacted] niezależnie od uwzględnienia RSS.

Oszacowana wartość ICUR, przy uwzględnieniu RSS, [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę:

- scenariuszową – testowano alternatywne założenia modelu (8 wariantów), [redacted].  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]
- probabilistyczną (1000 symulacji) – wyniki wskazują, iż prawdopodobieństwo, że PEM + SoC jest terapią kosztowo opłacalną dla porównania z SoC wynosi w wariancie z RSS [redacted]

#### Ograniczenia

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

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie zachodzi.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab; PEM) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ + pacjent) jest tożsama;
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione koszty: analogiczne jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji – [REDACTED]

Wyniki analizy wskazują, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda będzie się wiązało [REDACTED] wydatków płatnika w wariantcie z RSS o [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku refundacji, zaś w wariantcie bez RSS o ok.: [REDACTED] [REDACTED] II roku refundacji.

Koszt produktu Keytruda, w wariantcie z RSS wynosi [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (3 scenariusze). Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS wykazały:

- [REDACTED] przy zmianie założeń w zakresie liczebności populacji [REDACTED] w I roku i [REDACTED] II roku względem scenariusza podstawowego analizy;
- [REDACTED] przy zmianie założenia w zakresie:
  - czasu leczenia PEM z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez z [REDACTED] na 52 tygodnie [REDACTED] zarówno w I jak i II roku względem scenariusza podstawowego analizy;
  - intensywności dawki (brak uwzględnienia różnych intensywności dawek analizowanych leków) i przyjęcie intensywność dawki wszystkich analizowanych leków na 100% [REDACTED] zarówno w I jak i II roku względem scenariusza podstawowego analizy.

Wyniki szczegółowo przedstawiono w AWA i Analizie Wpływu na Budżet wnioskodawcy.

### *Obliczenia własne Agencji*

Agencja przeprowadziła szacunki dla wskazanej przez eksperta klinicznego możliwej populacji docelowej tj. ~1600 pacjentek rocznie. Wskazują one na [REDAKTOWANO] wydatków płatnika w wariancie z RSS o [REDAKTOWANO] w I roku i [REDAKTOWANO] w II roku refundacji.

### *Ograniczenia*

Główne ograniczenie analizy dotyczy niepewności związanej z oszacowaniem wielkości populacji docelowej.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[REDAKTOWANO]  
[REDAKTOWANO]

### **Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania, który będzie wynikać z wprowadzenia odpowiedników dla leku [REDAKTOWANO].

Wdrożenie proponowanego rozwiązania w ocenie wnioskodawcy wpłynie na uwolnienie środków w wysokości [REDAKTOWANO].

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych, w których uwzględniono zastosowanie PEM w leczeniu raka szyjki macicy: SITC 2023, NCCN 2023, NICE 2023, ESGO/ESTRO/ESP 2023, NCI 2023, ASCO 2022, SGO 2022.

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

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

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych PEM we wnioskowanym wskazaniu, w tym 4 pozytywne SMC 2023, G-BA 2023, HAS 2022, PBAC 2022 i 2 pozytywne warunkowo NICE 2023, CADTH 2022. W odnalezionych dokumentach zwraca się głównie uwagę na wykazaną w badaniach klinicznych korzyść kliniczną ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej. Warunki dotyczyły: przerwania



czasu leczenia PEM (NICE 2023, CADTH 2022), kryteria kwalifikacji do leczenia, zasad przepisywania terapii i obniżenia ceny PEM (CADTH 2022).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.11.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1231.2023.24.MKO) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego: Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, GTIN: 05901549325126 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2024 z dnia 5 lutego 2024 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2024 z dnia 5 lutego 2024 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”
2. Analiza weryfikacyjna „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum)w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”; data ukończenia opracowania 24 stycznia 2024 r.