



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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją 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)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości wnioskuje o pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka z uwagi na wysokie obciążenia budżetowe dla płatnika publicznego.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Rak szyjki macicy (ang. cervical cancer) jest czwartym najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet na świecie oraz szóstym wśród kobiet w Polsce (trzecim najczęściej występującym wśród kobiet w wieku 15-44 lat). W Polsce rocznie diagnozuje się około 3 862 nowych przypadków raka szyjki macicy. Około 2 137 kobiet rocznie umiera w Polsce na raka szyjki macicy.*

*Problem decyzyjny dotyczy możliwości zastosowania leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach refundacji, u pacjentek z rakiem szyjki macicy, w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$ . Wskazanie jest zgodne z wnioskiem refundacyjnym.*

*W analizach jako technologie alternatywne zastosowano kombinacje chemioterapii opartej na związkach platyny  $\pm$  bewacyzumab. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest zalecane po dokładnej ocenie i omówieniu z pacjentem ryzyka wystąpienia istotnych działań toksycznych ze strony układu pokarmowego i moczowo-płciowego. Najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii są paklitaksel + karboplatyna oraz paklitaksel + cisplatyna. Powyższe schematy leczenia*

są zalecane przez najnowsze rekomendacje kliniczne, m.in: NCCN 2023 i ESGO 2023.

Produkt leczniczy Keytruda nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

### Dowody naukowe

#### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową (SoC), w porównaniu do terapii standardowej, oceniono na podstawie wyników z badania KEYNOTE-826.

Mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 28,6 msc., w porównaniu do 16,5 msc. w grupie pacjentów przyjmujących SoC.

Ryzyko zgonu było niższe o 40% w grupie pacjentek stosujących PEMBR + SoC w porównaniu do pacjentek leczonych SoC. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 75,5% w grupie interwencyjnej i 63,2% w grupie kontrolnej. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 53,5% w grupie interwencyjnej i 39,4% w grupie kontrolnej.

Mediana przeżycia wolnego od progresji wg badacza była większa w grupie pacjentów przyjmujących PEMBR + SoC i wyniosła 10,5 msc. w porównaniu do 8,2 msc. w grupie pacjentów przyjmujących SoC.

Ryzyko zgonu lub progresji choroby było niższe o 42% w grupie interwencyjnej w porównaniu do grupy kontrolnej. Współczynnik 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 45,6% w grupie interwencyjnej i 33,7% w grupie kontrolnej. Współczynnik 24-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 35,9% w grupie interwencyjnej i 18,8% w grupie kontrolnej.

Wykazano przewagę PEMBR + SoC nad SoC w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby, niezależnie od stosowania bewacyzumabu.

#### **Analiza bezpieczeństwa**

U 99,3% pacjentek leczonych PEMBR + SoC i u 99,4% pacjentek stosujących SoC odnotowano wystąpienie dowolnego zdarzenia niepożądanego. W grupie interwencyjnej zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym.

Zgodnie z danymi odnalezionymi na stronie Clinical Trials, ciężkie AE w ramieniu interwencyjnym stwierdzono z częstością 51,14%, a w ramieniu kontrolnym z częstością 42,72%. AE prowadzące do przerwania leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym w ramieniu interwencyjnym stwierdzono z częstością 40,72%, a w ramieniu kontrolnym z częstością 29,45%.

*Leczenie PEMBR + SoC w porównaniu do SoC wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia.*

#### Problem ekonomiczny

*Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie PEMBR + SoC w miejsce SoC jest droższe i skuteczniejsze. Wartość uwzględniająca zaproponowany instrument dzielenia ryzyka znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.*

*Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

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

*W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych refundacji (NICE 2023, SMC 2023, CADTH 2022, G-BA 2023, HAS 2022, PBAC 2022).*

#### Główne argumenty decyzji

- *korzyść kliniczna ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej,*
- *Rada Przejrzystości wnioskuje o pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka z uwagi na wysokie obciążenia budżetowe dla płatnika publicznego.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.44.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: »Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)«”; data ukończenia: 24.01.2024 r.