

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



**DOSTARLIMAB (JEMPERLI®) W LECZENIU DOROŚŁYCH
PACJENTEK Z NAWROTOWYM LUB ZAAWANSOWANYM RAKIEM
ENDOMETRIUM Z DMMR/MSI-H, KTÓRY ULEGŁ PROGRESJI
W TRAKCIE LUB PO ZAKOŃCZENIU WCZEŚNIEJSZEGO
SCHEMATU LECZENIA ZAWIERAJĄCEGO PLATYNĘ**

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 02.08.2022

W dniu 10 marca 2023 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.72.2022.AS.4 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Analizę uzupełniono ponadto o najnowsze dane o efektywności pochodzące z trzeciej analizy śródkresowej badania GARNET oraz zaktualizowano o dane kosztowe na aktualne na marzec 2023.

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.
ul. Rzymowskiego 53,
02-697 Warszawa

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Projekt programu lekowego.....	16
1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	18
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	20
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	20
2.2. Forma analizy.....	21
2.3. Perspektywa analizy.....	21
2.4. Horyzont czasowy	21
2.5. Populacja docelowa.....	22
2.6. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej	40
2.7. Zużycie zasobów	44
2.8. Koszty.....	48
2.9. Obliczenia.....	55
2.10. Analiza wrażliwości.....	59
3. WYNIKI ANALIZY	60
3.1. Populacja docelowa.....	60
3.2. Scenariusz istniejący	60
3.3. Scenariusz nowy	61
3.4. Wydatki inkrementalne	62
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	64
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	64
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	64
5. WNIOSKI	66
6. OGRANICZENIA	67
7. DYSKUSJA	68
8. BIBLIOGRAFIA	70
9. SPIS ELEMENTÓW.....	73

9.1. Spis tabel.....	73
9.2. Spis wykresów.....	75
10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	77
ANEKS A.	79
A.1. Analiza wrażliwości.....	79
A.2. Dane epidemiologiczne	83
■ ■■■■■■■■.....	93

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	Analiza wpływu na budżet <i>Budget Impact Analysis</i>
BRCA	Gen podatności na raka piersi <i>Breast cancer susceptibility gene</i>
BSC	Chemioterapia paliatywna / najlepsza opieka wspomagająca <i>Best supportive care</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTH	Chemioterapia
CTH-Pt	Chemioterapia oparta na związkach platyny
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów <i>Deficient mismatch repair</i>
DOS	Dostarlimab
FIGO	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych <i>Health Technology Assessment</i>
i.v.	Dożylna droga podania leku
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MMR	Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów <i>Mismatch repair</i>
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna <i>Microsatellite instability</i>

MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna <i>Microsatellite instability-high</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite <i>Overall survival</i>
PFS	Czas wolny od progresji choroby <i>Progression-free survival</i>
PL	Program lekowy
PLD	Pegylowana liposomalna doksorubicyna
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RSS	Umowa podziału ryzyka <i>Risk Sharing Scheme</i>
RWE	Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej <i>Real-World Evidence</i>
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia <i>Treatment-emergent adverse event</i>
ToT	Czas trwania terapii <i>Time of Treatment</i>
USG	Ultrasonografia <i>Ultrasonography</i>

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) w terapii dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę.

- **Metodyka**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków i świadczeń (brak współpłacenia pacjentów za leki i świadczenia finansowane w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii) wyniki analizy z obu uwzględnionych perspektyw są tożsame. W obliczeniach uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W analizie przyjęto, że preparat Jemperli® będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę, spełniające kryteria włączenia do programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane epidemiologiczne z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów, Map Potrzeb Zdrowotnych, badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych oraz wyników wiarygodnych doniesień naukowych o najlepszym dopasowaniu do populacji polskiej.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że preparat Jemperli® nie będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu raka endometrium w Polsce, zgodnie ze stanem aktualnym, a 100% pacjentek będzie stosować najlepszą terapię standardową (BSC, ang. *best supportive care*). Określono udziały wszystkich obecnie stosowanych schematów leczenia w populacji docelowej. W scenariuszu nowym założono, że od początku I roku analizy dla pacjentek z populacji docelowej refundowane będzie leczenie dostarlimabem w monoterapii w ramach proponowanego programu lekowego. [REDACTED]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków i ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H. [REDACTED]

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

- **Wyniki**

[Redacted content]

- **Wnioski końcowe**

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania dostarlimabu w populacji docelowej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Związane jest to z faktem, że obecnym standardem postępowania jest stosowanie chemioterapii klasycznej (paliatywnej), która nie generuje dla płatnika wysokich kosztów. Skuteczność aktualnie stosowanego leczenia jest dalece niezadowalająca, co przedstawiono w ramach analizy klinicznej i ekonomicznej. Wyższa skuteczność terapii dostarlimabem, wyrażająca się także wydłużeniem czasu trwania leczenia, również przyczynia się do wzrostu kosztów terapii. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Jemperli® pozwoliłoby na zwiększenie spektrum terapeutycznego pacjentkom z rakiem endometrium w Polsce, które aktualnie nie mają dostępu do refundowanej skutecznej terapii i technologii będącej innowacją terapeutyczną.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) w terapii dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

AKTUALNY STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [2] w Polsce refundowane we wskazaniu rak endometrium są następujące substancje czynne:

- w ramach katalogu A:
 - goserelina,
 - octan medroksyprogesteronu (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji),
 - octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe),
 - tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe);
- w ramach katalogu CTH:
 - karboplatyna (C.6),
 - cisplatyna (C.11),
 - cyklofosfamid (C.13),

- dakarbazyna (C.16),
- doksorubicyna (C.20),
- epirubicyna (C.23),
- etopozyd (C.24),
- fluorouracyl (C.26),
- gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego) (C.28),
- ifosfamid (C.31),
- paklitaksel (C.47),
- tamoksyfen (C.52),
- winkrystyna (C.61),
- winorelbina (C.63).

W Polsce w terapii raka endometrium finansowane są również leczenie operacyjne oraz brachyterapia, jednak ze względu na specyfikę analizowanej populacji docelowej nie stanowią one przedmiotu rozważań w niniejszej analizie.

WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO

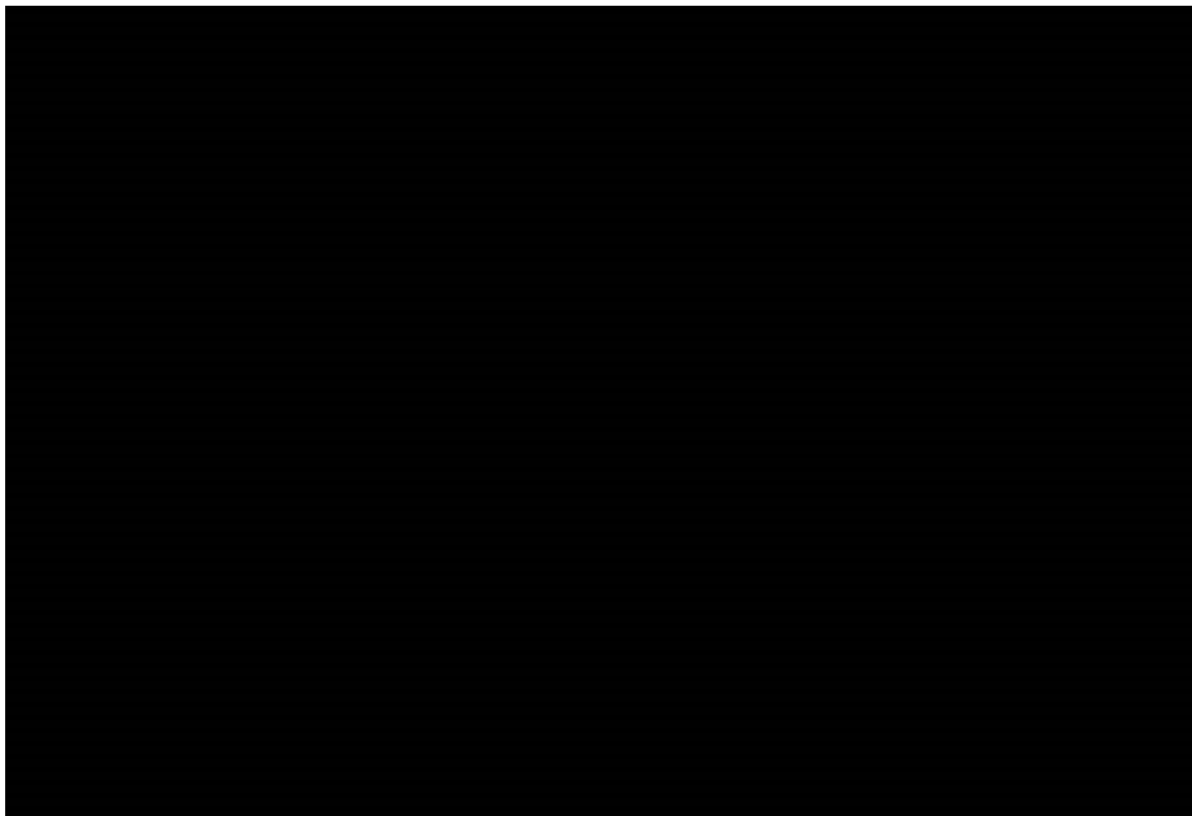
W kwietniu 2021 roku przeprowadzone zostało badanie ankietowe wśród 5 polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu raka endometrium [3]. Jednym z celów ankiety było określenie praktyki klinicznej stosowanej u pacjentek z populacji docelowej analizy, tj. dorosłych kobiet z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Odpowiedzi ekspertów w ankiecie zostały wyszczególnione w zależności od tego, czy pacjentka została zdiagnozowana pierwotnie w stadium FIGO I–II czy FIGO III–IV. Szczegółowa metodyka ankiety oraz wyniki opisano w aneksie (rozdz. A.3).

Zgodnie z odpowiedziami ekspertów udzielonymi w ramach badania ankietowego, spośród pacjentek wyjściowo w stopniu FIGO I lub II, u których wystąpił nawrót choroby do stadium III/IV, a następnie progresja w trakcie lub po leczeniu platynami – kolejną linię leczenia stosowana jest u [REDACTED] z nich, zaś spośród pacjentek wyjściowo w stopniu FIGO III lub IV, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po leczeniu platynami – u [REDACTED]. U pozostałych pacjentek nie stosuje się aktywnego leczenia raka endometrium. Rozkład stosowanych terapii (w przypadku części pacjentek – w ramach badań klinicznych) wśród pacjentek stosujących kolejną linię leczenia, w zależności od wyjściowego stadium FIGO oraz w zależności od tego, czy progresja choroby wystąpiła w trakcie leczenia platynami (niepowodzenie terapii) lub po leczeniu platynami (tj. po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi na leczenie), przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 1). Zgodnie z odpowiedziami ekspertów najczęściej u pacjentek stosowana jest chemioterapia. W przypadku braku odpowiedzi na platynę, w kolejnej linii stosuje się chemioterapię bez zastosowania pochodnych platyny. Jeśli pacjentka była pierwotnie zdiagnozowana w stadium FIGO I–II oraz uprzednio uzyskała odpowiedź na chemioterapię opartą na platynach (którą następnie utraciła), to nadal w większości przypadków postępowaniem

z wyboru jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny (stosowana u [REDACTED] pacjentek). U pacjentek zdiagnozowanych pierwotnie w stadium III–IV uzyskujących odpowiedź na pochodne platyny, w przypadku progresji, chemioterapię z pochodnymi platyny stosuje się u jedynie [REDACTED] z nich, zaś u [REDACTED] stosuje się chemioterapię bez pochodnych platyny.

Wykres 1.

Rozkład stosowanych terapii i badań klinicznych w populacji docelowej – badanie ankietowe



W przeprowadzonej analizie klinicznej [4] nie odnaleziono danych pozwalających na ocenę efektów klinicznych hormonoterapii stosowanej w populacji docelowej analizy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym, że przeważającą opcją terapeutyczną stosowaną w populacji docelowej jest chemioterapia standardowa (oparta lub nieoparta o pochodne platyny), w analizie koszty terapii określono właśnie w oparciu o koszty chemioterapii standardowej. W konsekwencji w dalszej części dokumentu BSC określane jest jako chemioterapia standardowa i udziały poszczególnych składowych BSC ograniczono do CTH.

BADANIE RWE

Rozkład terapii stosowanych w terapii raka endometrium dostępny był również w brytyjskim badaniu RWE (ang. *real-world evidence*) z *National Cancer Registration and Analysis Service* (NCRAS) [5] odnalezionym w ramach analizy klinicznej [4] i uwzględnionym jako podstawowe źródło danych

o efektywności BSC w analizie ekonomicznej [6]. Do powyższego badania włączono pacjentki z charakterystyką odpowiadającą badaniu GARNET, z wyłączeniem kryterium dotyczącym obecnością dMMR/MSI-H ze względu na brak takich danych w brytyjskim rejestrze. W ramach badania przedstawiono dane dla:

- kohorty głównej pacjentek z ECOG 0-1 oraz pacjentek z nieokreślonym poziomem ECOG [REDACTED]
- kohorty pacjentek z ECOG 0-1, z wykluczeniem pacjentek z nieokreślonym statusem ECOG [REDACTED] [5].

W tabeli poniżej uwzględniono terapie z badania RWE, które były stosowane u $\geq 1\%$ pacjentek (Tabela 1). Pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD) nie jest obecnie refundowana w Polsce w leczeniu raka endometrium [2].

Tabela 1.
Rozkład terapii według danych RWE z *National Cancer Registration and Analysis Service (NCRAS) (Wielka Brytania)*

Schemat	Liczba pacjentek w kohorcie (dane RWE)	Odsetek pacjentek
Kohorta główna badania (ECOG 0-1 i nieokreślony)		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kohorta z ECOG 0-1		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

PLD – pegylowana liposomalna doksorubicyna

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2022 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy. Odsetek pacjentek testowanych w kierunku obecności dMMR/MSI-H przyjęto na podstawie poziomu testowania BRCA (ang. *breast cancer susceptibility gene* – gen podatności na raka piersi) w raku jajnika w 2019 roku (por. rozdz. 2.5.6)










































Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczebność populacji docelowej wynosi  pacjentek (Tabela 2).

Tabela 2.
Liczebność populacji docelowej w 2022 roku

Parametr	Wartość				Źródło
Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z rakiem endometrium	8 221				Mapy onkologiczne, dane KRN [7, 8]
Stopień zaawansowania choroby	FIGO I-II		FIGO III-IV		
Rozkład liczby pacjentek pomiędzy poszczególne stopnie zaawansowania nowotworu					Polskie badanie ankietowe [3]*
Liczba pacjentek zdiagnozowanych w danym stopniu zaawansowania					–
Odsetek pacjentek z nawrotem choroby					Polskie badanie ankietowe [3]*
Liczba pacjentek z nawrotem choroby					–
Odsetek pacjentek otrzymujących chemioterapię opartą na związkach platyny					Polskie badanie ankietowe [3] *
Liczba pacjentek otrzymujących chemioterapię opartą na związkach platyny					–
Wystąpienie progresji lub odpowiedzi w trakcie stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny					Polskie badanie ankietowe [3] *
Liczba pacjentek z progresją choroby / odpowiedzią w trakcie trwania chemioterapii					–
Odsetek pacjentek, u których po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie dochodzi do progresji choroby					Polskie badanie ankietowe [3] *
Liczba pacjentek, u których po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie dochodzi do progresji choroby					–

Parametr	Wartość				Źródło
Odsetek pacjentek stosujących kolejną linię leczenia	■	■	■	■	Polskie badanie ankietowe [3] *
Liczba pacjentek stosujących kolejną linię leczenia	■	■	■	■	-
Liczba dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę		■			-
Odsetek pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H		■			■
Liczba pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H		■			-
Odsetek pacjentek z dMMR/MS-H		■			Lorenzi 2020 [12]
Populacja docelowa		■			-

* wartości średnie na podstawie odpowiedzi poszczególnych ekspertów

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentek z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2022 roku (Tabela 3). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentek z populacji docelowej analizy, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wynoszą około ■.

Tabela 3.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2022 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	■

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie preparat Jemperli® nie jest finansowany ze środków publicznych. Tym samym przyjmuje się, że liczba pacjentek stosujących ten lek wynosi 0.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 oraz art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [15] dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku w sytuacji, gdy nie zostają spełnione następujące warunki względem leków w istniejących grupach:

1. posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania,
2. podobna skuteczność,
3. podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Obecnie dostarlimab nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu [2]. Nie ma grupy limitowej, w której ujęte byłyby leki o innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do dostarlimabu. Nie ma również grupy limitowej, w której dostępne byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do dostarlimabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Aktualnie na wykazie leków refundowanych [2] nie ma żadnego preparatu, który miałby to samo przeznaczenie co dostarlimab, tj. terapia dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę. Nie ma więc grupy limitowej, do której możliwe byłoby dołączenie analizowanego preparatu.

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [2] każda substancja czynna finansowana w ramach programu lekowego refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej). Odrębne grupy limitowe przypisane są także do leków o podobnym mechanizmie działania i podobnej skuteczności.

W związku z powyższym, w celu zachowania spójności z aktualną strukturą grup limitowych (w ramach programów lekowych każdy lek jest jedyną substancją w swojej grupie limitowej), proponuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Jemperli®.

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla produktu Jemperli®: dorosłe pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę.
2. Na podstawie dostępnych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach analizy. W ramach analizy podstawowej liczebność populacji docelowej oparto na prognozach przeprowadzonych na lata 2023-2024. W ramach analizy wrażliwości (wariant H) uwzględniono prognozę na lata 2024-2025.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie dostarlimabu oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
4. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z terapią dostarlimabem oraz pozostałymi lekami, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania terapii oraz koszty ponoszone na leczenie zdarzeń niepożądanych.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania dostarlimabu ze środków publicznych.
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu dostarlimabu ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością.

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [16], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji (program lekowy), aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (katalog chemioterapii) oraz pozostałych uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych nie dochodzi do współpłacenia za leki przez płatnika publicznego i pacjentów. Z tego względu przedstawione wyniki prezentują jednocześnie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentek przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2–letnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [17] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [15], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

W ramach analizy podstawowej liczebność populacji docelowej oparto na prognozach przeprowadzonych na lata 2023-2024. Zgodnie z oczekiwaniami AOTMiT w tym zakresie, wyrażonymi w piśmie dotyczącym spełnienia minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, w ramach analizy wrażliwości (wariant H) uwzględniono prognozę przeprowadzoną na lata 2024-2025. Zmiana prognozy nie miała istotnego wpływu na wyniki analizy.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorosłe pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę, spełniające kryteria włączenia do programu lekowego. Szczegółowe kryteria włączania do proponowanego programu lekowego są wymienione w rozdz. 1.3.

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [7] (rozdz. A.2.1),
- Map Potrzeb Zdrowotnych [8],
- badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania literatury (rozdz. A.2.3),
- badania ankietowego wśród 5 polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu raka endometrium [3] (rozdz. A.3)
- zestawienie danych NFZ ze strony „Zdrowe dane” [11].

2.5.1. Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium

KRAJOWY REJESTR NOWOTWORÓW

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem raka endometrium (ICD-10: C54) w latach 1999-2019 [7]. Uwzględniono dane dla chorych w wieku co najmniej 15 lat. Na podstawie dostępnych danych (rozdz. A.2.1), dokonano prognozy liniowej liczby nowych pacjentek z rakiem endometrium na lata 2020-2024 (Wykres 2, Tabela 5).

Wykres 2.
Prognoza zachorowalności na raka endometrium zgodnie z danymi KRN

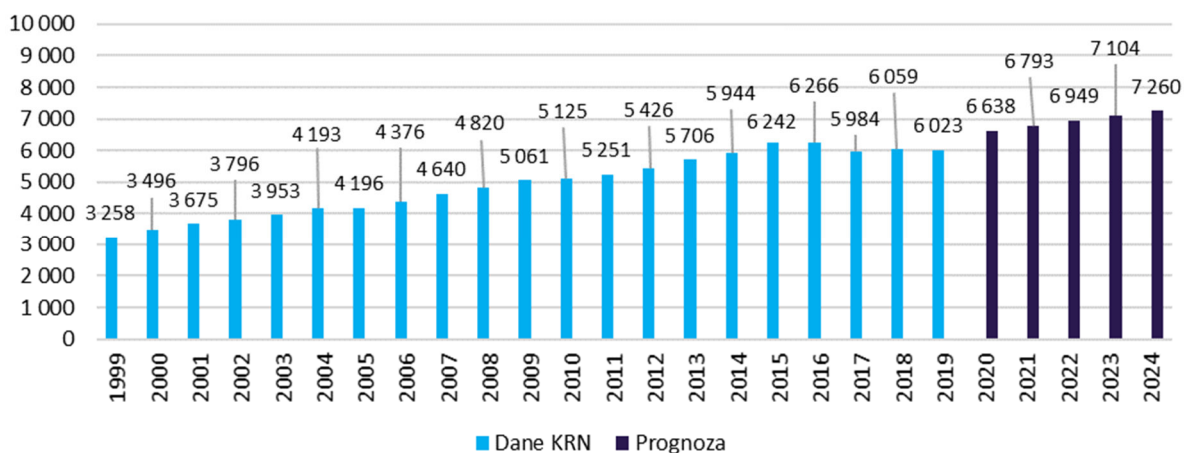


Tabela 5.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – prognoza na podstawie danych KRN

Rok	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium	6 638	6 793	6 949	7 104	7 260

MAPY POTRZEB ZDROWOTNYCH

Dodatkowo przeanalizowano dane odnalezione w publikacji Więckowska 2015 [8]. Opracowanie to miało na celu stworzenie map potrzeb zdrowotnych oraz jak najbardziej precyzyjne określenie zachorowalności oraz 5-letniej chorobowości na nowotwory złośliwe w Polsce, w tym raka endometrium. W dokumencie zaprezentowano dane dotyczące liczby zachorowań na nowotwory z KRN uzupełnione o dane sprawozdawcze NFZ. Z publikacji wynika, że dane raportowane w KRN dotyczące liczby zachorowań na raka endometrium mogą być niekompletne (Tabela 6).

Tabela 6.
Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie publikacji Więckowska 2015 [8]

Rok	KRN	KRN + NFZ	Kompletność danych z KRN
2010	5 125	6 003	85,4%
2011	5 251	6 321	83,1%
2012	5 426	6 374	85,1%
Średnia			84,5%

Z powyższych danych wynika, że średnia kompletność danych w bazie KRN z lat 2010–2012 dla raka endometrium wynosi 84,5%. W celu uwzględnienia w analizie pełnych danych o zapadalności, otrzymany powyżej odsetek zastosowano do liczby nowych zachorowań na raka endometrium (kod ICD-10 C54) prognozowanych na podstawie danych KRN na lata 2021–2024 (Tabela 7)

Tabela 7.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – dane z KRN skorygowane o odsetek z publikacji Więckowska 2015

Rok	2021	2022	2023	2024
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – dane KRN	6 793	6 949	7 104	7 260
Kompletność danych (Więckowska 2015)			84,5%	
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – dane skorygowane	8 037	8 221	8 405	8 589

SYNTEZA DANYCH

Ze względu na możliwość niekompletności danych z KRN, w analizie podstawowej liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium w horyzoncie czasowym analizy ustalono na

podstawie prognozy opartej na danych z bazy KRN [7] skorygowanych o dane NFZ prezentowane w publikacji Więckowska 2015 [8]. W analizie wrażliwości (wariant Z1) przetestowane prognozę opartą na danych wyłącznie z bazy KRN. Zestawienie danych uwzględnionych w analizie przedstawia poniższa tabela (Tabela 8).

Tabela 8.
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – analiza podstawowa i analiza wrażliwości

Kategoria	2023	2024	Źródło
Analiza podstawowa	8 405	8 589	Prognoza danych KRN [7] oraz Więckowska 2015 [8]
Wariant Z1	7 104	7 260	Prognoza danych KRN [18]

2.5.2. Stopień zaawansowania nowotworu

Ze względu na rozróżnienie w definicji populacji docelowej raka zaawansowanego i nawrotowego, oszacowania liczebności populacji docelowej dokonano w dwóch ścieżkach – wychodząc od liczby pacjentek w stadium zaawansowanym (FIGO III-IV) oraz we wcześniejszych stadiach (FIGO I-II) w momencie diagnozy.

W ramach przeprowadzonego przeszukania danych epidemiologicznych odnaleziono 2 publikacje raportujące rozkład pacjentek z rakiem endometrium ze względu na stopień zaawansowania FIGO w populacji polskiej w momencie diagnozy choroby (Więckowska 2015 [8], Chmyłko 2010 [19]). Szczegóły dotyczące wyników przeszukania przedstawiono w aneksie (por. rozdz. A.2.3.1).

W publikacji Więckowska 2015 [8] raportowana była liczba pacjentek w latach 2010-2012 z nowotworami trzonu macicy w poszczególnych stadiach zaawansowania według FIGO w Polsce w momencie diagnozy choroby. Szczegółowy opis danych został zaprezentowany w aneksie (rozd. A.2.3, Tabela 87). Wyznaczony średni odsetek pacjentek w stadium FIGO I-II wyniósł 74%, natomiast w stadium FIGO III-IV wyniósł 26% (Tabela 26). Natomiast w pracy Chmyłko 2010 [19] (rozd. A.2.3, Tabela 88) wyznaczony odsetek pacjentek w początkowym stadium zaawansowania (FIGO I-II) w momencie rozpoznania nowotworu trzonu macicy na podstawie danych z lat 1982-2001 z Polski wyniósł 84%. Tym samym odsetek pacjentek w stadium FIGO III-IV wyniósł 16% (Tabela 26).

Tabela 9.
Stopień zaawansowania raka endometrium według FIGO w momencie diagnozy – dane literaturowe

Stopień zaawansowania nowotworu	N	FIGO I-II	FIGO III-IV	Źródło
Rozkład ze względu na stopień zaawansowania	18 723	74%	26%	Więckowska 2015 [8]
	1 045	84%	16%	Chmyłko 2010 [19]

Stopień zaawansowania raka endometrium pacjentek w momencie diagnozy został określony również przez ekspertów z zakresu onkologii w Polsce uzyskanych w ramach przeprowadzonego badania

ankietowego [3]. Szczegółowe wyniki tego badania przedstawiono w aneksie (por. rozdz. A.3). Zgodnie z opinią ekspertów stopień zaawansowania według FIGO I-II występował u [REDACTED] pacjentek, natomiast stopień FIGO III-IV u [REDACTED] (Tabela 10).

Tabela 10.
Stopień zaawansowania nowotworu według FIGO u nowych pacjentek z rakiem endometrium – polskie badanie ankietowe

Stopień zaawansowania nowotworu	FIGO I-II	FIGO III-IV
Rozkład ze względu na stopień zaawansowania w momencie diagnozy	[REDACTED]	[REDACTED]

Odnalezione publikacje Więckowska 2015 [8] i Chmyłko 2010 [19] prezentują dane sprzed 10-20 lat, dlatego istnieje ryzyko, iż nie są one aktualne, a prezentowany w nich podział na stopnie zaawansowania choroby może odbiegać od obecnego poziomu diagnozowania raka endometrium w Polsce. Dlatego w analizie podstawowej rozkład ze względu na stopień zaawansowania choroby według FIGO ustalono zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów [3]. W analizie wrażliwości przetestowano rozkład wyznaczony w oparciu o dane z publikacji Więckowska 2015 [8] (wariant FIGO_1) oraz dane z pracy Chmyłko 2010 [19] (wariant FIGO_2) (Tabela 11).

Tabela 11.
Rozkład ze względu na stopień zaawansowania FIGO w momencie diagnozy – dane uwzględnione w analizie

Stopień zaawansowania nowotworu	FIGO I-II	FIGO III-IV	Źródło
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	Polskie badanie ankietowe [3]
Analiza wrażliwości (wariant FIGO_1)	74%	26%	Więckowska 2015 [8]
Analiza wrażliwości (wariant FIGO_1)	84%	16%	Chmyłko 2010 [19]

W kolejnych krokach oszacowano liczebność populacji docelowej w przypadku diagnozy w stadium FIGO I-II oraz FIGO III-IV, biorąc pod uwagę pozostałe kryteria populacji docelowej.

2.5.3. Pacjentki zdiagnozowane w stopniu FIGO I-II

2.5.3.1. NAWRÓT CHOROBY

W przypadku pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO I-II w celu kwalifikacji do populacji docelowej konieczne jest stwierdzenie nawrotu choroby po pierwotnym leczeniu raka endometrium.

W ramach przeprowadzonego przeszukania danych epidemiologicznych zidentyfikowano 5 publikacji raportujących dane dotyczące częstości nawrotów u pacjentek z rakiem endometrium w stopniu zaawansowania FIGO I-II (Ozgul 2018 [20], Chmyłko 2010 [19], Gottwald 2010 [21], Michalak 2020

[22], Serkies 2013 [23]) (Tabela 12). Szczegóły przeszukania przedstawiono w aneksie (rozd. A.2.3.2).

Tabela 12.
Odsetek pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO I-II, u których wystąpił nawrót – dane literaturowe

Publikacja	Odsetek pacjentek, u których wystąpił nawrót	
	FIGO I	FIGO II
Ozgul 2018 [20]	-	12%
Chmyłko 2010 [19]	6%	22%
Gottwald 2010 [21]	6%	28%
Michalak 2020 [22]	21%	42%
Serkies 2013 [23]	6% ^a	13% ^b

a) na podstawie publikacji Sorbe 2009 (FIGO IA, IB) oraz Sorbe 2011 (FIGO I)

b) na podstawie publikacji ASTE / EN.5 2009 (FIGO IA, IC, IIA)

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego badania ankietowego [3] odsetek chorych zdiagnozowanych w stopniu I lub II FIGO z nawrotem po pierwotnym leczeniu operacyjnym (\pm radioterapia) wynosi [REDACTED] (rozd. A.3).

Tabela 13.
Odsetek pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO I-II, u których wystąpił nawrót – polskie badanie ankietowe

Parametr	FIGO I-II
Odsetek pacjentek, u których wystąpił nawrót	[REDACTED]

Dane z publikacji Michalak 2020 [22] znacznie odbiegają od wyników pozostałych odnalezionych badań, jak również od wyników badania ankietowego. Maksymalna wartość nawrotów wśród pacjentek w stadium FIGO I-II podana przez ekspertów klinicznych wyniosła 20%, jest zatem znacznie niższa od wartości z badania Michalak 2020. W konsekwencji dane z publikacji Michalak 2020 zostały uznane za wartości odstającą i nie zostały uwzględnione w dalszej części analizy.

Dane z publikacji Gottwald 2010 [21], Chmyłko 2010 [19] oraz Serkies 2013 [23] dla FIGO I są zbieżne – raportują 6% nawrót choroby w tym stopniu zaawansowania choroby. Częstość nawrotów w stadium FIGO II na podstawie tych publikacji wahała się od 13% (Serkies 2013 [23]) do 28% (Gottwald 2010 [21]). W publikacji Ozgul 2018 [20] raportowano odsetek nawrotów tylko wśród pacjentek w stadium FIGO II – wynosił on 12%.

Publikacja Serkies 2013 [23] to praca przeglądowa, w której zebrano badania III fazy dotyczące pooperacyjnego leczenia endometrialnego raka trzonu macicy we wczesnych stadiach (FIGO I-II) (por. rozdz. A.2.3.2). W ramach tego przeglądu odnaleziono dwie publikacje pozwalające określić częstość nawrotów w stopniu zaawansowania FIGO I – Sorbe 2009 [24] oraz Sorbe 2011 [25]. W wyniku uśrednienia wartości z tych dwóch badań uzyskano częstość nawrotów w stopniu FIGO I równą 6%. W przeglądzie Serkies 2013 [23] jedyną publikacją raportującą częstość nawrotów w

stopniu FIGO II było badanie ASTE / EN.5 2009 [26]. Jednakże badanie to obejmowało również pacjentki w stopniu FIGO I. Przyjęcie częstości nawrotów z badania ASTE / EN.5 2009 dla stopnia FIGO II wiązałoby się zatem z niedoszacowaniem tego odsetka w analizie. Z tego powodu wyniki publikacji Serkies 2013 [23] zostały wykluczone z rozważań w dalszej części analizy.

Liczba chorych pacjentek w stadium zaawansowania choroby FIGO I-II, u których wystąpił nawrót, w analizie podstawowej została określona na podstawie danych z badania ankietowego (█). Sposób leczenia pacjentek z rakiem endometrium oraz częstość występowania nawrotów mogły ulec zmianie od momentu ukazania się publikacji Chmyłko 2010 [19] i Gottwald 2010 [21]. Z kolei publikacja Ozgul 2018 [20] obejmuje populację turecką, a ponadto raportuje dane jedynie dla stadium FIGO II. Dlatego uwzględnienie w ramach analizy podstawowej danych z badania ankietowego wydaje się być uzasadnione.

W wariancie N1 analizy wrażliwości uwzględniono odsetek nawrotów wynoszący 12% na podstawie publikacji Ozgul 2018 [20] zarówno w odniesieniu do pacjentek w stadium FIGO II, jak i FIGO I (założenie konserwatywne). W ramach wariantu N2 analizy wrażliwości częstość nawrotów ustalono zgodnie z danymi z publikacji Gottwald 2010 [21]. Liczebność populacji uzyskana na podstawie danych z publikacji Chmyłko 2010 [19] zawierałaby się w testowanym zakresie, dlatego częstość nawrotów z tej publikacji nie została uwzględniona w analizie wrażliwości.

W przypadku wariantu N2 analizy wrażliwości (Gottwald 2010 [21]) częstość nawrotów przedstawiona jest z rozróżnieniem na stadium FIGO I i FIGO II. Konieczne jest zatem dla tego wariantu wyznaczenie podziału pacjentek z FIGO I-II na stopień FIGO I i FIGO II. W ramach badania ankietowego nie przedstawiono tak szczegółowych danych w tym zakresie (pytania obejmowały rozkład pacjentek na stopień FIGO I-II i FIGO III-IV). W celu wyznaczenia odsetka pacjentek w stadium FIGO I i FIGO II wśród pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO I-II skorzystano z danych z publikacji Więckowska 2015 [8] (rozdz. rozdz. A.2.3, Tabela 87). W publikacji tej łączna liczba pacjentek z lat 2010-2012 w stadium FIGO I wyniosła 3 312 pacjentek, a w stadium FIGO II 10 632 pacjentek, co stanowi odpowiednio 24% i 76% wśród pacjentek łącznie w stadium FIGO I i II (Tabela 14). Rozkład taki został uwzględniony w obliczeniach wariantu N2. W przypadku analizy podstawowej i wariantu N1 nie było konieczności zastosowania tego rozkładu ze względu na uwzględnienie wspólnego odsetka nawrotów dla stopnia FIGO I-II.

Tabela 14.
Rozkład ze względu na stopień zaawansowania wśród pacjentek z FIGO I-II w momencie diagnozy

Parametr	FIGO I	FIGO II	Źródło
Rozkład ze względu na stopień zaawansowania wśród pacjentek z FIGO I-II w momencie diagnozy	24%	76%	Więckowska 2015 [8]

Wartości dotyczące częstości nawrotów wśród pacjentek z rakiem endometrium zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie, zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
Częstość nawrotów wśród pacjentek z rakiem endometrium zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentek, u których wystąpił nawrót		Źródło
	FIGO I	FIGO II	
Analiza podstawowa	■		Polskie badanie ankietowe [3]
Wariant N1	12%		Ozgul 2018 [20]
Wariant N2	6%	28%	Gottwald 2010 [21]

2.5.3.2. CZĘSTOŚĆ STOSOWANIA CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA PLATYNACH

Na podstawie opinii ekspertów w badaniu ankietowym [3] ■ pacjentek z rakiem endometrium zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II, u których wystąpił nawrót choroby, jest leczonych chemioterapią opartą na związkach platyny (CTH-Pt).

Tabela 16.
Odsetek chorych z nawrotem choroby (z wyjściowo rozpoznany nowotworem w stopniu I lub II FIGO, po pierwotnym leczeniu operacyjnym (± RTx)), u których stosuje się CTH-Pt w trakcie leczenia wznowy – polskie badanie ankietowe

Parametr	FIGO I-II
Odsetek chorych z nawrotem choroby (z wyjściowo rozpoznany nowotworem w stopniu I lub II FIGO, po pierwotnym leczeniu operacyjnym (± RTx)), u których stosuje się CTH-Pt w trakcie leczenia wznowy	■

Ze względu na brak innych danych w analizie częstość stosowania chemioterapii opartej na platynie wśród pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO I-II przyjęto na podstawie badania ankietowego wśród polskich ekspertów [3] tj. ■ (Tabela 17). Wartość uwzględniona w analizie jest potwierdzona danymi zagranicznymi z publikacji Monk 2022 [27], w której częstość stosowania chemioterapii opartej na platynie wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV w chwili diagnozy lub początkowe stadium zaawansowania w chwili diagnozy z późniejszym nawrotem) leczonych w USA w latach 2013-2020 wyniosła 93%. Wartość z tej publikacji wskazuje zatem, że przyjęty w analizie wysoki odsetek pacjentek stosujących chemioterapię opartą na platynie jest uzasadniony.

Tabela 17.
Odsetek pacjentek leczonych CTH-Pt po nawrocie choroby – pacjentki z rakiem endometrium zdiagnozowane w stadium FIGO I-II – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentek stosujących CTH-Pt		Źródło
	FIGO I	FIGO II	
Analiza podstawowa	■		Polskie badanie ankietowe [3]

2.5.3.3. PROGRESJA PO CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA PLATYNACH

Dane dotyczące odpowiedzi na chemioterapię opartą na platynach oraz progresji choroby występującej w trakcie lub po zaprzestaniu leczenia wśród pacjentek w stadium FIGO I-II dostępne

były jedynie z badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów [3]. Zgodnie z tym badaniem ■■■ pacjentek z rozważanej grupy uzyskuje się odpowiedź na leczenie (CR, PR lub SD) na CTH-Pt, a u ■■■ progresja występuje już w trakcie leczenia platynami. Z kolei u ■■■ pacjentek, które pierwotnie uzyskały odpowiedź na leczenie CTH-Pt, po pewnym czasie następuje wznowa choroby. Dane te zostały uwzględnione do oszacowania liczebności populacji docelowej (Tabela 18).

Tabela 18.

Wystąpienie progresji lub odpowiedzi w trakcie lub po zakończeniu CTH-Pt – pacjentki z rakiem endometrium zdiagnozowane w stadium FIGO I-II – wartości przyjęte w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Wystąpienie progresji w trakcie CTH-Pt	■■■	Polskie badanie ankietowe [3]
Uzyskanie odpowiedzi na CTH-Pt	■■■	
Wystąpienie progresji po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na CTH-Pt	■■■	

2.5.3.4. KWALIFIKACJA DO KOLEJNEJ LINII

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów [3], w przypadku progresji choroby w trakcie leczenia, do kolejnej linii leczenia kwalifikuje się ■■■ pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO I-II. Z kolei w przypadku pacjentek, które początkowo odpowiedziały na leczenie, a następnie wystąpiła u nich progresja, odsetek pacjentek kwalifikowanych do dalszego leczenia wynosi ■■■. Ze względu na brak innych źródeł danych oraz w celu zachowania spójności ze źródłem danych przyjętym dla innych parametrów, wyżej wymienione odsetki zostały uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 19).

Tabela 19.

Odsetek pacjentek kwalifikowanych do kolejnej linii leczenia – pacjentki z rakiem endometrium zdiagnozowane w stadium FIGO I-II – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentek kwalifikowanych do kolejnej linii leczenia		Źródło
	Pacjentki z progresją w trakcie CTH-Pt	Pacjentki z progresją po odpowiedzi na CTH-Pt	
Analiza podstawowa	■■■	■■■	Polskie badanie ankietowe [3]

2.5.3.5. PODSUMOWANIE

Sumarycznie liczba dorosłych pacjentek zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z nawrotowym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę, oszacowano na ■■■ w pierwszym roku analizy oraz ■■■ w drugim roku analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne kroki obliczeń wraz z uwzględnionymi odsetkami określonymi uwzględnionymi w analizie podstawowej (Tabela 20).

Tabela 20.

Oszacowanie liczby dorosłych pacjentek zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z nawrotowym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu CTH-Pt – analiza podstawowa

Parametr	I rok	II rok	Źródło		
Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z rakiem endometrium	8 405	8 589	Mapy onkologiczne, dane KRN [7, 8]		
Odsetek pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO I-II	■	■	Polskie badanie ankietowe [3]		
Liczba pacjentek zdiagnozowana w danym stopniu zaawansowania	■	■	–		
Odsetek pacjentek z nawrotem choroby	■	■	Polskie badanie ankietowe [3]		
Liczba pacjentek z nawrotem choroby	■	■	–		
Odsetek pacjentek otrzymujących CTH-Pt	■	■	Polskie badanie ankietowe [3]		
Liczba pacjentek otrzymujących CTH-Pt	■	■	–		
Wystąpienie progresji lub odpowiedzi w trakcie CTH-Pt	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	Polskie badanie ankietowe [3]		
Liczba pacjentek z progresją choroby / odpowiedzią w trakcie CTH-Pt	■	■	■	■	–
Odsetek pacjentek, u których po uzyskaniu odpowiedzi na CTH-Pt dochodzi do progresji choroby	■	■	■	■	Polskie badanie ankietowe [3]
Liczba pacjentek, u których po uzyskaniu odpowiedzi na CTH-Pt dochodzi do progresji choroby	■	■	■	■	–
Odsetek pacjentek stosujących kolejną linię leczenia	■	■	■	■	Polskie badanie ankietowe [3]
Liczba pacjentek stosujących kolejną linię leczenia	■	■	■	■	–
Liczba dorosłych zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z nawrotowym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie / po CTH-Pt	■	■	–		

2.5.4. Pacjentki zdiagnozowane w stopniu FIGO III-IV

2.5.4.1. CZĘSTOŚĆ STOSOWANIA CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA PLATYNACH

Na podstawie opinii ekspertów w badaniu ankietowym [3] ■ pacjentek z rakiem endometrium zdiagnozowanych w stadium FIGO III-IV jest leczonych chemioterapią opartą na związkach platyny (Tabela 21).

Tabela 21.

Odsetek chorych nowo zdiagnozowanych w stadium III lub IV, u których stosuje się CHT-Pt – polskie badanie ankietowe

Parametr	FIGO III-IV
Odsetek chorych nowo zdiagnozowanych w stadium III-IV, u których stosuje się CHT-Pt	■

Jedynymi odnalezionymi literaturowymi danymi polskimi dotyczącymi rodzaju stosowanej terapii była publikacja Więckowska 2015 [8] (rozdz. A.2.3.3). W publikacji tej na podstawie empirycznego modelu leczenia nowotworu trzonu macicy (bazujący na analizie świadczeń) w Polsce w roku 2012 wyznaczono odsetki pacjentek leczonych z zastosowaniem chemioterapii w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby, nie raportowano jednak, jaki rodzaj chemioterapii był stosowany u pacjentek (Tabela 22).

Tabela 22.

Odsetek pacjentek nowo zdiagnozowanych leczonych z zastosowaniem chemioterapii – Więckowska 2015

Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek (2012 r.)	Liczba pacjentek leczonych chemioterapią	Odsetek
FIGO III	923	311	33,7%
FIGO IV	757	469	62,0%

Dane z publikacji Więckowska 2015 [8] wskazują na dużo niższy wskaźnik stosowania chemioterapii przez pacjentki w stadium FIGO III-IV w porównaniu z wartościami uzyskanymi na podstawie badania ankietowego. Jednakże należy zwrócić uwagę, że dane te pochodzą sprzed 10 lat. Dlatego w analizie częstość stosowania chemioterapii opartej na platynie wśród pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO III-IV przyjęto na podstawie badania ankietowego wśród polskich ekspertów [3] tj. ■ (Tabela 23). Wartość uwzględniona w analizie jest potwierdzona danymi zagranicznymi z publikacji Monk 2022 [27], w której częstość stosowania chemioterapii opartej na platynie wśród pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV w chwili diagnozy lub początkowe stadium zaawansowania w chwili diagnozy z późniejszym nawrotem) leczonych w USA w latach 2013-2020 wyniosła 93%. Wartość z tej publikacji wskazuje zatem, że przyjęty w analizie wysoki odsetek pacjentek stosujących chemioterapię opartą na platynie jest uzasadniony.

Tabela 23.

Odsetek chorych nowo zdiagnozowanych w stadium III lub IV, u których stosuje się chemioterapię opartą na związkach platyny – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentek leczonych CHT-Pt		Źródło
	FIGO III	FIGO IV	
Analiza podstawowa	■		Polskie badanie ankietowe [3]

2.5.4.2. PROGRESJA PO CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA PLATYNACH

Dane dotyczące odpowiedzi na chemioterapię opartą na platynach oraz progresji choroby występującej w trakcie lub po zaprzestaniu leczenia wśród pacjentek w stadium FIGO III-IV dostępne były jedynie w ramach badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów [3]. Zgodnie z tym badaniem u [REDACTED] pacjentek z rozważanej grupy uzyskuje się odpowiedź na leczenie (CR, PR lub SD) na CTH-Pt, a u [REDACTED] progresja występuje już w trakcie leczenia platynami. Z kolei u [REDACTED] pacjentek, które pierwotnie uzyskały odpowiedź na leczenie CTH-Pt, po pewnym czasie następuje wznowa choroby. Dane te zostały uwzględnione do oszacowania liczebności populacji docelowej (Tabela 24).

Tabela 24.

Wystąpienie progresji lub odpowiedzi w trakcie / po zakończeniu CTH-Pt – pacjentki z rakiem endometrium zdiagnozowane w stadium FIGO III-IV – wartości przyjęte w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Wystąpienie progresji w trakcie CTH-Pt	[REDACTED]	Polskie badanie ankietowe [3]
Uzyskanie odpowiedzi na CTH-Pt	[REDACTED]	
Wystąpienie progresji po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na CTH-Pt	[REDACTED]	

2.5.4.3. KWALIFIKACJA DO KOLEJNEJ LINII

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów [3], w przypadku progresji choroby w trakcie leczenia, do kolejnej linii leczenia kwalifikuje się [REDACTED] pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO III-IV. Z kolei w przypadku pacjentek, które początkowo odpowiedziały na leczenie, a następnie wystąpiła u nich progresja, odsetek pacjentek kwalifikowanych do dalszego leczenia wynosi [REDACTED]. Ze względu na brak innych źródeł danych oraz w celu zachowania spójności ze źródłem danych przyjętym dla innych parametrów, wyżej wymienione odsetki zostały uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 25).

Tabela 25.

Odsetek pacjentek kwalifikowanych do kolejnej linii leczenia – pacjentki z rakiem endometrium zdiagnozowane w stadium FIGO III-IV – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentek kwalifikowanych do kolejnej linii		Źródło
	Progresja w trakcie CTH-Pt	Progresja po uprzedniej odpowiedzi na CTH-Pt	
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	Polskie badanie ankietowe [3]

2.5.4.4. PODSUMOWANIE

Sumarycznie liczba dorosłych zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-

lekowej zawierającego platynę, oszacowano na ■■■ w pierwszym roku analizy oraz ■■■ w drugim roku analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne kroki obliczeń wraz z uwzględnionymi odsetkami określonymi uwzględnionymi w analizie podstawowej (Tabela 26).

Tabela 26.

Oszacowanie liczby dorosłych pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu CTH-Pt – analiza podstawowa

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z rakiem endometrium	8 405	8 589	Mapy onkologiczne, dane KRN [7, 8]
Odsetek pacjentek zdiagnozowanych w stopniu FIGO III-IV	■■■	■■■	Polskie badanie ankietowe [3]
Liczba pacjentek zdiagnozowana w danym stopniu zaawansowania	■■■	■■■	–
Odsetek pacjentek stosujących CTH-Pt	■■■	■■■	Polskie badanie ankietowe [3]
Liczba pacjentek stosujących CTH-Pt	■■■	■■■	–
Wystąpienie progresji / odpowiedzi w trakcie CTH-Pt	■■■ ■■■ ■■■ ■■■	■■■ ■■■ ■■■ ■■■	Polskie badanie ankietowe [3]
Liczba pacjentek z progresją / odpowiedzią w trakcie CTH-Pt	■■■	■■■	–
Odsetek pacjentek, u których po uzyskaniu odpowiedzi na CTH-Pt dochodzi do progresji choroby	■ ■■■	■ ■■■	Polskie badanie ankietowe [3]
Liczba pacjentek, u których po uzyskaniu odpowiedzi na CTH-Pt dochodzi do progresji choroby	■ ■■■	■ ■■■	–
Odsetek pacjentek stosujących kolejną linię leczenia	■■■ ■■■	■■■ ■■■	Polskie badanie ankietowe [3]
Liczba pacjentek stosujących kolejną linię leczenia	■■■ ■■■	■■■ ■■■	–
Liczba dorosłych pacjentek zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z nawrotowym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie / po CTH-Pt	■■■	■■■	–

2.5.5. Liczba dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę

Zgodnie z powyższymi oszacowaniami liczba dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę wynosi [REDACTED] w pierwszym roku analizy oraz [REDACTED] w drugim roku analizy (Tabela 27).

Tabela 27.

Liczba dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po CTH-Pt

Parametr	I rok	II rok
Liczba dorosłych pacjentek zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z nawrotowym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po CTH-Pt	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dorosłych pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV), który uległ progresji w trakcie lub po CTH-Pt	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie liczba dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po CTH-Pt	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.6. Poziom testowania pacjentek w kierunku dMMR/MSI-H

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej konieczne było wyznaczenie odsetka pacjentek z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (dMMR/MSI-H).

Obecnie wybór schematu leczenia BSC w terapii raka endometrium nie zależy od statusu dMMR/MSI-H u pacjentki, dlatego badania diagnostyczne w tym kierunku są wykonywane w Polsce [REDACTED] pacjentek ma wykonywane badanie w kierunku dMMR/MSI-H według opinii ekspertów klinicznych [3]. Należy oczekiwać, że w przypadku refundacji dostarlimabu, dla którego jednym z kryteriów włączenia do programu lekowego jest obecność dMMR/MSI-H, częstość wykonywania badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H wzrośnie. Nie odnaleziono danych pozwalających przewidzieć, jak bardzo poziom testowania dMMR/MSI-H wzrośnie w kolejnych latach refundacji dostarlimabu w porównaniu z aktualnym poziomem testowania. Poszukiwano zatem zbliżonych jednostek chorobowych, dla których refundowane są w Polsce substancje wymagające przeprowadzenia odpowiednich badań molekularnych potwierdzających odpowiednią aberrację.

Zgodnie z zapisami programu lekowego *B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)* w aktualnym Obwieszczeniu MZ [2] zastosowanie olaparybu w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej uzależnione jest od

potwierdzenia obecności mutacji w genach BRCA (ang. *breast cancer susceptibility gene* – gen podatności na raka piersi).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w prezentacjach Mądry 2022 [9] oraz Jagielska 2021 [10], w 2018 roku udział pacjentek z rakiem jajnika, u których zrealizowano badania genetyczne nowotworu, wyniósł 22%. Oszacowania powyższego odsetka dokonano na podstawie danych KRN o liczbie zachorowań na raka jajnika (ICD-10 C56) w 2018 roku oraz zestawienia ze strony www.ezdrowie.gov.pl dotyczącego liczby pacjentów, u których wykonano badania molekularne nowotworu w roku 2018 (produkty: podstawowe, złożone oraz zaawansowane badanie genetyczne).

Obecnie na stronie „Zdrowe dane” dostępne jest zestawienie danych NFZ dotyczące badań molekularnych w nowotworach w 2019 roku [11]. Na ich podstawie oraz na podstawie danych KRN o liczbie zachorowań na raka jajnika (ICD-10 C56) w 2019 roku dokonano aktualizacji wartości odsetka raportowanego w prezentacjach Mądry 2022 [9] oraz Jagielska 2021 [10]. Zaktualizowany poziom testowania pacjentek z rakiem jajnika w kierunku mutacji BRCA w 2019 roku wyniósł 28% (Tabela 28).

Tabela 28.
Poziom testowania pacjentek z rakiem jajnika w kierunku mutacji BRCA w 2019 roku

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba zachorowań na raka jajnika (ICD-10 C56) w 2019 roku	3 710	Dane KRN [7, 8]
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie molekularne ^a w 2019 roku	1 025	Zestawienie danych NFZ „Zdrowe dane” [11]
Poziom testowania pacjentek z rakiem jajnika w kierunku mutacji BRCA w 2019 roku	27,6%	

a) dotyczy poniższych świadczeń:

- 5.53.01.0005001 Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych,
- 5.53.01.0005002 Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych,
- 5.53.01.0005003 Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych.

Refundacja terapii raka jajnika olaparybem ukierunkowana na mutację BRCA rozpoczęła się we wrześniu 2016 roku [28]. Poziom testowania pacjentek z rakiem jajnika w kierunku mutacji BRCA wyniósł 22% w 2018 roku oraz 28% w roku 2019, co wskazuje na niewielki przyrost poziomu testowania pacjentek w tym kierunku od momentu refundacji olaparybu. Jednakże obecnie w Polsce można zaobserwować dynamiczny rozwój badań molekularnych, w tym zwiększenie częstości ich wykonywania w nowotworach ogółem. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych [3] obecnie pomimo braku refundowanej terapii ukierunkowanej na dMMR/MSI-H [REDACTED] pacjentek z rakiem endometrium w Polsce ma wykonywane takie badanie diagnostyczne. [REDACTED]

Ze względu na niepewność założeń związanych z poziomem testowania pacjentek w kierunku dMMR / MSI-H, w ramach analizy wrażliwości przyjęto minimalne i maksymalne wartości wyznaczone jako pomniejszenie / powiększenie wartości przyjęte w ramach analizy podstawowej o 20% (warianty MSI_S1 i MSI_S2)

Tabela 29.
Odsetek pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H – wartości przyjęte w analizie

Wariant	[REDACTED]		Źródło
	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.7. Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H

Spośród odnalezionych publikacji zawierających dane dotyczące częstości występowania dMMR/MSI-H u pacjentek z rakiem endometrium, do dalszej analizy uwzględniono przegląd systematyczny Lorenzi 2020 [12] (por. rozdz. A.2.3.4). W ramach tego przeglądu na podstawie analizy wartości z kilkudziesięciu publikacji określono częstość występowania MSI-H oraz dMMR (oba parametry niezależnie) wśród pacjentek z rakiem endometrium wraz z przedziałami ufności (95% CI). Na podstawie raportowanych danych częstość występowania dMMR wśród pacjentek z rakiem endometrium wynosi 25% (na podstawie wartości średniej z 26 publikacji), częstość występowania MSI-H u tych pacjentek wynosi 26% (na podstawie wartości średniej z 27 publikacji). Dane zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 30).

Tabela 30.
Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H w populacji ogólnej raka endometrium (FIGO I-IV) – Lorenzi 2020 [12]

Parametr	N	n	Wartość	95% CI	Źródło
Odsetek pacjentek z dMMR	5248	1302	25%	(22%; 28%)	Przegląd systematyczny, średnia z 26 publikacji
Odsetek pacjentek z MSI-H	6813	1773	26%	(23%; 29%)	Przegląd systematyczny, średnia z 27 publikacji

Zgodnie z definicją dMMR i MSI-H przedstawioną w analizie problemu decyzyjnego [1], upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) wiąże się z niestabilnością całego genomu i postępującą akumulacją mutacji, zwłaszcza regionów prostych, powtarzalnych sekwencji DNA definiowanych jako mikrosatelity, co skutkuje niestabilnością mikrosatelitarną (MSI) [12]. Występowanie dMMR i MSI-H jest zatem ściśle ze sobą powiązane. W niniejszej analizie jako odsetek chorych z dMMR/MSI-H wśród pacjentek z rakiem endometrium przyjęto zatem konserwatywnie wyższą wartość z powyższego zestawienia tj. 26% (odsetek pacjentek z MSI-H) [12] (przyjęto wyższe

rozpowszechnienie). W analizie wrażliwości przetestowano dolną i górną granicę przedziału ufności dla tej wartości, tj. odpowiednio 23% i 29% (wariant MSI_1 oraz wariant MSI_2 (Tabela 31).

Tabela 31.
Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H – wartości przyjęte w analizie

Wariant	Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H	Źródło
Analiza podstawowa	26%	Lorenzi 2020 [12]
Wariant MSI_1	23%	Dolny kraniec przedziału ufności z publikacji Lorenzi 2020 [12]
Wariant MSI_2	29%	Górny kraniec przedziału ufności z publikacji Lorenzi 2020 [12]

2.5.8. Podsumowanie

Kompilując wyznaczoną w rozdziale 2.5.5 liczbę dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę wraz z odsetkami określającymi prognozowany poziom testowania dMMR/MSI-H (rozd. 2.5.6) oraz częstość występowania tej aberracji (rozd. 2.5.7), wyznaczono liczebność populacji docelowej analizy.

Liczebność populacji docelowej w analizie podstawowej wyniosła ■ w pierwszym roku analizy oraz ■ w drugim roku analizy. W tabeli poniżej przedstawiono sposób jej wyznaczenia (Tabela 32).

Tabela 32.
Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Liczba dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę	■	■	Rozdz. 2.5.1–2.5.5
Odsetek pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H	■	■	■
Liczba pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H	■	■	–
Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H	26%		Lorenzi 2020 [12]
Populacja docelowa	■	■	–

W ramach analizy podstawowej liczebność populacji docelowej oparto na prognozach przeprowadzonych na lata 2023-2024. W ramach analizy wrażliwości (wariant H) uwzględniono prognozę na lata 2024-2025 (por. rozdz. 2.4). Sposób wyznaczenia liczebności populacji docelowej w latach 2024-2025 w wariantcie H oraz uzyskane wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Liczebność populacji docelowej w wariantach H (prognozy oparte o lata 2024-2025)

Parametr	Wartość				Źródło
	2024				
Liczba dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę	■				Rozdz. 2.5.1–2.5.5
Odsetek pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H	■				■
Liczba pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H	■				
Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H	■				Lorenzi 2020 [12]
Populacja docelowa	■				
	2025				
Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z rakiem endometrium	8 773				Mapy onkologiczne, dane KRN [7, 8]
Stopień zaawansowania choroby	FIGO I-II		FIGO III-IV		
Rozkład liczby pacjentek pomiędzy poszczególne stopnie zaawansowania nowotworu	■		■		Polskie badanie ankietowe [3]*
Liczba pacjentek zdiagnozowanych w danym stopniu zaawansowania	■		■		–
Odsetek pacjentek z nawrotem choroby	■		■		Polskie badanie ankietowe [3]*
Liczba pacjentek z nawrotem choroby	■		■		–
Odsetek pacjentek otrzymujących chemioterapię opartą na związkach platyny	■		■		Polskie badanie ankietowe [3] *
Liczba pacjentek otrzymujących chemioterapię opartą na związkach platyny	■		■		–
Wystąpienie progresji lub odpowiedzi w trakcie stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny	■	■	■	■	Polskie badanie ankietowe [3] *
Liczba pacjentek z progresją choroby / odpowiedzią w trakcie trwania chemioterapii	■	■	■	■	–
Odsetek pacjentek, u których po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie dochodzi do progresji choroby	■	■	■	■	Polskie badanie ankietowe [3] *

Parametr	Wartość				Źródło
Liczba pacjentek, u których po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie dochodzi do progresji choroby	■	■	■	■	–
Odsetek pacjentek stosujących kolejną linię leczenia	■	■	■	■	Polskie badanie ankietowe [3] *
Liczba pacjentek stosujących kolejną linię leczenia	■	■	■	■	–
Liczba dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę	■				–
Odsetek pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H	■				Założenie
Liczba pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H	■				–
Odsetek pacjentek z dMMR/MS-H	■				Lorenzi 2020 [12]
Populacja docelowa	■				–

* wartości średnie na podstawie odpowiedzi poszczególnych ekspertów

W tabeli poniżej zestawiono liczebności populacji docelowej w analizie podstawowej oraz w ramach rozważanych wariantów analizy wrażliwości (Tabela 34).

Tabela 34.
Liczebność populacji docelowej – analizy wrażliwości

Parametr	I rok	II rok
Analiza podstawowa	■	■
Wariant Z1	■	■
Wariant FIGO_1	■	■
Wariant FIGO_2	■	■
Wariant N1	■	■
Wariant N2	■	■
Wariant MSI_S1	■	■
Wariant MSI_S2	■	■
Wariant MSI_1	■	■
Wariant MSI_2	■	■
Wariant H	■	■

2.6. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej

Przedmiotem niniejszej analizy jest ocena skutków wprowadzenia refundacji dostarlimabem w zdefiniowanej populacji docelowej dla budżetu NFZ. W celu dokonania tej oceny konieczne jest uwzględnienie aktualnej sytuacji refundacyjnej interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, jak również przewidywać co do tej sytuacji w najbliższym czasie.

2.6.1. Scenariusz istniejący

Na podstawie aktualnie stosowanej praktyki klinicznej stosowanej w Polsce w leczeniu raka endometrium (rozd. 1.2.1) w scenariuszu istniejącym przyjęto, że 100% pacjentek stosuje chemioterapię paliatywną (BSC).

Tabela 35.
Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym

Interwencja	I rok	II rok
DOS	0%	0%
BSC	100%	100%

Rozkład stosowanych terapii (w przypadku części pacjentek – w ramach badań klinicznych) wśród pacjentek z populacji docelowej zgodnie z przeprowadzonym badaniem ankietowym [3] zależy od wyjściowego stadium FIGO oraz od tego, czy progresja choroby wystąpiła w trakcie leczenia platynami (niepowodzenie terapii) lub po leczeniu platynami (tj. po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi na leczenie) (por. rozdz. 1.2.1., A.3). Zgodnie z odpowiedziami ekspertów najczęściej u pacjentek stosowana jest chemioterapia. W przypadku braku odpowiedzi na platynę, w kolejnej linii stosuje się chemioterapię bez zastosowania pochodnych platyny. Jeśli pacjentka była pierwotnie zdiagnozowana w stadium FIGO I–II oraz uprzednio uzyskała odpowiedź na chemioterapię opartą na platynach (którą następnie utraciła), to nadal w większości przypadków postępowaniem z wyboru jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny (stosowana u █████ pacjentek). U pacjentek zdiagnozowanych pierwotnie w stadium III–IV uzyskujących odpowiedź na pochodne platyny, w przypadku progresji chemioterapia z pochodnymi platyny stosowana jest u jedynie █████ z nich, zaś u █████ stosuje się chemioterapię bez pochodnych platyny. Na podstawie odsetków określających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla dostarlimabu (por. rozdz. 2.5) określono, jaki odsetek w liczebności populacji docelowej stanowią pacjentki:

- z FIGO I-II oraz z progresją choroby w trakcie trwania chemioterapii (█████),
- z FIGO I-II oraz z nawrotem choroby (po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie) (█████),
- z FIGO III-IV oraz z progresją choroby w trakcie trwania chemioterapii (█████),
- z FIGO III-IV oraz z nawrotem choroby (po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie) (█████).

Powyższe odsetki zastosowano do zważenia częstości stosowania chemioterapii opartej o pochodne platyny oraz bez zastosowania pochodnych platyny z badania ankietowego (Tabela 36).

Tabela 36.
Rozkład chemioterapii ze względu na zastosowanie CTH-Pt – na podstawie badania ankietowego

FIGO	Podgrupa pacjentek	Odsetek pacjentek w danej podgrupie w populacji docelowej	Rozkład z badania ankietowego		Znormalizowane wartości ^a	
			CTH-Pt	CTH-NonPt	CTH-Pt	CTH-NonPt
I-II	Pacjentki z progresją choroby w trakcie CTH-Pt	■	■	■	■	■
	Pacjentki z nawrotem choroby (po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie)	■	■	■	■	■
III-IV	Pacjentki z progresją choroby w trakcie CTH-Pt	■	■	■	■	■
	Pacjentki z nawrotem choroby (po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie)	■	■	■	■	■
Średni rozkład na chemioterapię z platynami i bez					■	■

CTH-NonPt – chemioterapia standardowa nieoparta o pochodne platyny

a) w ramach badania ankietowego poza CTH-Pt i CTH-NonPt eksperci wskazywali również następujące metody leczenia / postępowania: badania kliniczne, RDTL i inne (por. rozdz. A 3)

Na podstawie powyższych danych przyjęto w analizie, że ■ pacjentek z populacji docelowej stosuje BSC opartą o pochodne platyny, a pozostałe ■ otrzymuje BSC bez zastosowania pochodnych platyny.

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących terapii stosowanych w Polsce w leczeniu pacjentek z populacji docelowej, schematy wchodzące w skład BSC w scenariuszu istniejącym określono na podstawie brytyjskich danych RWE (ang. *real-world evidence*) z *National Cancer Registration and Analysis Service* (NCRAS) (por. rozdz. 1.2.1, Tabela 1) [5]. Do powyższego badania włączono pacjentki z charakterystyką odpowiadającą badaniu GARNET, z wyłączeniem kryterium dotyczącym obecnością dMMR/MSI-H ze względu na brak takich danych w brytyjskim rejestrze. Populacja z badania RWE jest zatem zbliżona do populacji docelowej analizy. Zgodnie z przeprowadzonym badaniem ankietowym [3], badanie w kierunku dMMR/MSI-H wykonywane jest jedynie u niewielkiego odsetka pacjentek z rakiem endometrium. Można zatem wnioskować, że wybór schematu chemioterapii dokonywany jest bez względu na status pacjentki dMMR/MSI-H.

W ramach badania RWE przedstawiono dane dla:

- kohorty głównej pacjentek z ECOG 0-1 oraz pacjentek z nieokreślonym poziomem ECOG (■),
- kohorty pacjentek z ECOG 0-1, z wykluczeniem pacjentek z nieokreślonym statusem ECOG (■) (por. rozdz. 1.2.1, Tabela 1) [5].

Ze względu na brak znaczących różnic w rozkładzie terapii pomiędzy tymi kohortami, w analizie uwzględniono dane dla kohorty głównej obejmującej większą próbę pacjentek.

W celu wyznaczenia rozkładu BSC uwzględniono jedynie terapie z badania RWE, które są stosowane u $\geq 1\%$ pacjentek oraz są refundowane w Polsce. Pegylowana liposomalna dokсорubicyna (PLD) nie jest obecnie refundowana w Polsce w leczeniu raka endometrium [2]. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto, że pacjentki z badania RWE stosujące PLD, w warunkach polskich będą stosować schematy z klasyczną dokсорubicyną (pacjentki stosujące PLD w monoterapii będą stosować dokсорubicynę w monoterapii, a pacjentki leczone schematem karboplatyna + PLD w badaniu RWE w warunkach polskich będą leczone schematem karboplatyna + dokсорubicyna).

W celu odzwierciedlenia warunków polskich, terapie z badania RWE pogrupowano na schematy zawierające pochodne platyny oraz bez pochodnych platyny. W analizie podstawowej przyjęto, że odsetek pacjentek z populacji docelowej, które będą stosować platyny, będzie taki jak wynika z przeprowadzonego badania ankietowego, tj. █████, a pozostałe █████ pacjentek będzie stosować monoterapie z badania RWE bez pochodnych platyny. Rozkład terapii w ramach podgrup otrzymujących terapię z platynami i bez przyjęto taki, jak w badaniu RWE. Ze względu na obecność PLD na liście leków refundowanych [2] w innych wskazaniach, w analizie wrażliwości uwzględniono możliwość jej stosowania w populacji docelowej niniejszej analizy (wariant BSC_D1). W ramach wariantu BSC_D2 analizy wrażliwości uwzględniono rozkład wszystkich terapii wprost jak w badaniu RWE (bez ważenia terapii na platynach z badania ankietowego) przy równoczesnym wykluczeniu możliwości stosowania PLD (Tabela 37).

Tabela 37.
Rozkład terapii BSC w zależności od źródła danych i uwzględnienia PLD

Schemat	██████████		██████████	
	██████████	██████████	██████████	██████████
██				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██				
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Schemat	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zestawienie częstości stosowania poszczególnych terapii przyjętych w analizie podstawowej oraz w ramach analizy wrażliwości przedstawiono poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Rozkład terapii stosowanych w ramach BSC – wartości przyjęte w analizie

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

2.6.2. Scenariusz nowy

Obecnie wybór schematu leczenia BSC w terapii raka endometrium nie zależy od statusu dMMR/MSI-H u pacjentki, dlatego badania diagnostyczne w tym kierunku są wykonywane w Polsce [REDACTED] ma wykonywane badanie w kierunku dMMR/MSI-H według opinii ekspertów klinicznych [3]). Aktualnie pacjentki z populacji docelowej mają do dyspozycji jedynie chemioterapię paliatywną, a w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dostarlimab byłby pierwszą terapią celowaną molekularnie dostępną w Polsce w leczeniu raka endometrium. Zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego zastosowanie terapii dostarlimabem zależy od obecności dMMR/MSI-H. [REDACTED]

Tabela 39.
Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym

2.7. Zużycie zasobów

2.7.1. Dawkowanie dostarlimabu

Dawkowanie dostarlimabu przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [13]. Zalecana dawka w monoterapii wynosi 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach. W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania produktu leczniczego Jemperli® w leczeniu raka endometrium (Tabela 40).

Tabela 40.
Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperli®

500 mg co 3 tygodnie (1 cykl = 3 tygodnie)					1000 mg co 6 tygodni do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności (1 cykl = 6 tygodni)			
Cykl	Cykl 1.	Cykl 2.	Cykl 3.	Cykl 4.	Cykl 5.	Cykl 6.	Cykl 7.	Kontynuacja dawkowania co 6 tygodni
Tydzień	1.	4.	7.	10.	13.	19.	25.	

3 tygodnie pomiędzy cyklem 4. a cyklem 5.

2.7.2. Dawkowanie BSC

W tabeli poniżej (Tabela 41) zestawiono przyjęte w obliczeniach dawkowanie uwzględnionych w analizie schematów stosowanych w BSC. Dawkowanie poszczególnych leków określono zgodnie z założeniami przyjętymi w ramach analizy ekonomicznej [6].

Tabela 41.
Dawkowanie BSC uwzględnione w analizie

Schemat	Lek	Dawka	Dni podania

Schemat	Lek	Dawka	Dni podania

a) PLD nie jest refundowane w Polsce w leczeniu raka endometrium, dlatego dawkowanie tego leku zostało uwzględnione jedynie w analizie wrażliwości (por. rozdz. 2.6.1).

2.7.3. Powierzchnia ciała

Do określenia wielkości dawek leków BSC uwzględnionych w niniejszej analizie niezbędna jest informacja o średniej powierzchni ciała pacjentek z populacji docelowej. Im wyższa (niższa) wartość tych parametrów, tym większa (mniejsza) jest dawka poszczególnych leków w schemacie leczenia. Średnią wartość powierzchni ciała pacjentek w populacji docelowej przyjęto na podstawie danych uwzględnionych analizie ekonomicznej [6] (Tabela 42).

Tabela 42.
Średnia powierzchnia ciała pacjentek z populacji docelowej

Parametr	Wartość
Powierzchnia ciała	1,79 m ²

2.7.4. Czas trwania leczenia

Podawanie dostarlimabu należy kontynuować według zalecanego schematu do wystąpienia progresji choroby, wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej przerwania lub zakończenia leczenia zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL lub wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia toksyczności, która przewyższa korzyści z zastosowania. Podczas terapii leczenia raka endometrium dostarlimabem nie zaleca się zmniejszania jego dawki. W indywidualnych przypadkach lekarz prowadzący może jednak podjąć decyzję o odroczeniu podania dawki lub całkowitym odstawieniu produktu leczniczego, w sytuacji gdy bezpieczeństwo pacjenta, czy tolerancja leczenia są zagrożone [13].

Średnią długość terapii dostarlimabem wyznaczono na podstawie krzywej określającej czas trwania leczenia dostarlimabem uwzględnionej w analizie ekonomicznej (przy uwzględnieniu rozkładu ██████████, jak w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej) [6] (Wykres 3).

Wykres 3.
Krzywa czasu trwania leczenia DOS – analiza ekonomiczna



Biorąc pod uwagę dwuletni horyzont niniejszej analizy, na podstawie powyższej krzywej wyznaczono średni czas leczenia dostarlimabem w ciągu 1. roku oraz 2 lat od rozpoczęcia leczenia (Tabela 43).

Tabela 43.
Średni czas leczenia DOS w ciągu 1. roku oraz 2 lat od rozpoczęcia leczenia

Parametr	1. rok od rozpoczęcia terapii	2 lata od rozpoczęcia terapii
Średnia liczba dni terapii DOS	██████████	██████████

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne warianty czasu trwania terapii dostarlimabem na podstawie scenariuszy analizy wrażliwości przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej [6]:

- wariant ToT_DOS1, w którym rozważono inny rozkład krzywej parametrycznej dopasowanej do danych surowych ToT z badania GARNET (ang. *time on treatment*) – ██████████),
- wariant ToT_DOS2, w ramach którego czas trwania leczenia dostarlimabem określono zgodnie z krzywą przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*).

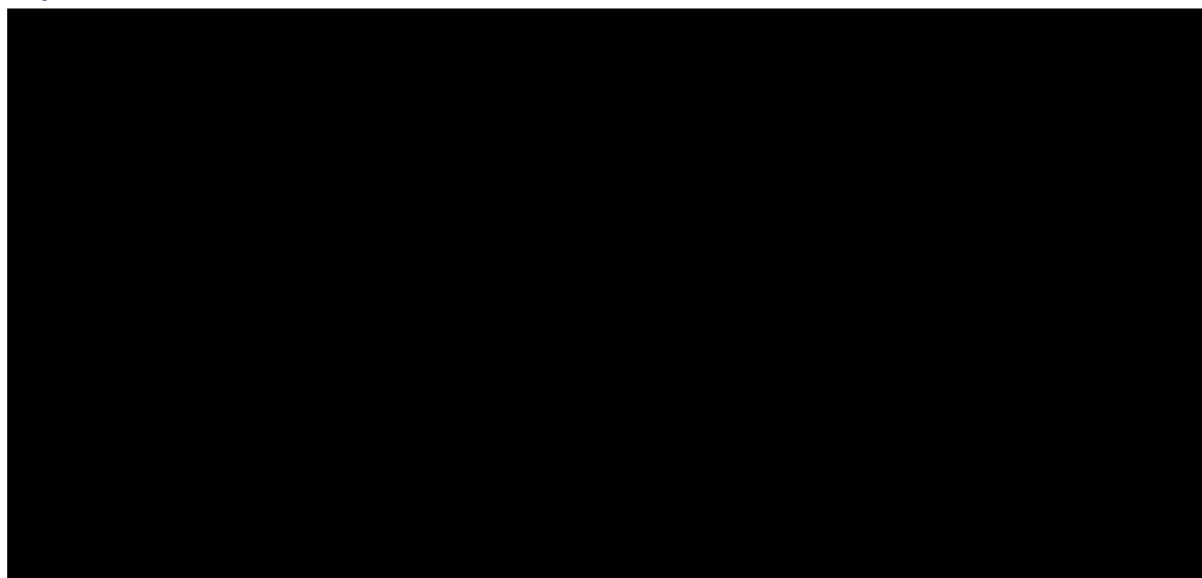
Średnią długość terapii w pierwszych dwóch latach od rozpoczęcia leczenia przez pacjentkę dla powyższych wariantów zestawiono poniżej (Tabela 44).

Tabela 44.
Średni czas leczenia DOS w ciągu 1. roku oraz 2 lat od rozpoczęcia leczenia – wartości przyjęte w analizie

Wariant analizy	Średnia liczba dni terapii DOS	
	1. rok od rozpoczęcia terapii	2 lata od rozpoczęcia terapii
Analiza podstawowa	██████	██████
ToT_DOS1	██████	██████
ToT_DOS2	██████	██████

Średnią długość terapii BSC przyjęto na podstawie krzywej określającej czas trwania leczenia BSC na podstawie danych z brytyjskiego UK RWE uwzględnionej w analizie ekonomicznej (bazowo w obliczeniach uwzględniono ekstrapolację zgodnie z ████████████████████) [6] (Wykres 4).

Wykres 4.
Krzywa czasu trwania leczenia BSC – analiza ekonomiczna



Na podstawie powyższej krzywej wyznaczono, że średnia długość leczenia pacjentek stosujących BSC wynosi ████████ dni.

Potencjalne uwzględnienie w analizie alternatywnych założeń dotyczących krzywej ToT dla BSC z analizy ekonomicznej będzie przekładać się na maksymalnie kilkudniowe różnice średniego czasu trwania leczenia BSC w porównaniu analizą podstawową. Ze względu na niewielki udział kosztów BSC w wynikach analizy wpływu na budżet, a tym samym oczekiwany znikomy wpływ modyfikacji w długości terapii BSC na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości nie przeprowadzono testowania tego parametru.

Dane dotyczące średniej liczby dni terapii BSC przyjęte w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Średni czas leczenia BSC – wartości przyjęte w analizie

Wariant	Średnia liczba dni terapii BSC
Analiza podstawowa	■

2.7.5. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [6] (Tabela 46).

Tabela 46.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w co najmniej 3. stopniu ciężkości przyjęta w analizie

Zdarzenie niepożądane	DOS	BSC
Zmniejszenie liczby neutrofilów	0,0%	21,1%
Zmniejszenie liczby białych krwinek	0,0%	10,3%
Anemia	■	11,1%
Neutropenia	■	24,5%
Leukopenia	■	7,0%

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (dostarlimab, BSC),
- koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie odstąpiono od uwzględnienia kosztów kolejnych linii leczenia, kosztów monitorowania stanu zdrowia po zakończonym leczeniu oraz kosztów opieki terminalnej. Wpływ tych kosztów na wyniki analizy ekonomicznej [6] jest niewielki, można zatem przyjąć, że ich pominięcie w ramach analizy wpływu na budżet nie będzie miało wpływu na wnioskowanie.

2.8.1. Koszty leków

2.8.1.1. KOSZTY DOSTARLIMABU

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

2.8.1.2. KOSZTY LEKÓW WCHODZĄCYCH W SKŁAD BSC

W ramach BSC uwzględniono następujące leki:

- dokсорubicyna,
- paklitaksel (oraz deksametazon w premedykacji),
- karboplatyna,
- cisplatyna,
- gemcytabina,
- PLD (pegylowana liposomalna dokсорubicyna).

Substancje czynne wchodzące w skład BSC stosowane w leczeniu pacjentów z rakiem endometrium refundowane są w ramach katalogu chemioterapii. W celu uwzględnienia rzeczywistych kosztów uwzględnionych powyższych substancji czynnych, ich koszty jednostkowe wyznaczono na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2022 r. [29] zamieszczonego przez Centralę NFZ, o ile były raportowane. W przypadku braku danej substancji w komunikacie NFZ szukano przetargów na zakup leków.

W analizie przyjęto średni koszt substancji czynnych w listopadzie 2022 r. zgodnie z komunikatem DGL (Tabela 48).

Tabela 48.
Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych – dane DGL NFZ

Substancja czynna	Kod świadczenia	Cena za mg
Dokсорubicyna	5.08.10.0000018	0,62 zł
Paklitaxel	5.08.10.0000050	0,32 zł
Karboplatyna	5.08.10.0000007	0,21 zł
Cisplatyna	5.08.10.0000009	0,48 zł
Gemcytabina	5.08.10.0000030	0,05 zł

Cenę PLD określono na podstawie najnowszych odnalezionych przetargów z 2022 roku (Tabela 49). Wyznaczona w ten sposób cena jest niższa niż cena PLD określona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [2] (Tabela 50).

Tabela 49.
Dane dotyczące przetargów na zakup PLD przez szpitale

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty	Cena za mg	Źródło danych
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	22.03.2022	20 mg/10 ml	80	52 962 zł	33,10 zł	[30]
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku	18.02.2022	20 mg/10 ml	140	92 683 zł	33,10 zł	[31]
Szpitale Pomorskie Sp. z o.o.	02.03.2022	20 mg/10 ml	700	463 413 zł	33,10 zł	[32]
4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ	14.03.2022	20 mg/10 ml	60	39 721 zł	33,10	[33]
Beskidzkie Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku – Białej	25.03.2022	20 mg/10 ml	350	231 706 zł	33,10	[34]
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	14.06.2022	20 mg/10 ml	55	36 411 zł	33,10	[35]
Średnia cena za mg					33,10 zł	-

Tabela 50.
Koszt PLD na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania (opakowanie)	Limit finansowania (mg)
Doxorubicinum	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal	5909990983018	2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1 536,00 zł	76,80 zł

PREMEDYKACJA

W związku z wymogiem premedykacji paklitakselu kortykosteroidami do każdego podania leku naliczono koszt deksametazonu w dawce 20 mg zgodnie z zapisami ChPL [36]. Cenę deksametazonu określono w oparciu o aktualnie obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r [2]. Średni koszt opakowania deksametazonu (20 mg) wyznaczono jako średni limit finansowania dostępnych leków na wykazie chemioterapii (Tabela 51).

Tabela 51.
Koszt deksametazonu – Obwieszczenie MZ

Nazwa leku	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
Demezón	5907464420755	8 mg/ml	1 amp. 2,5 ml	14,58 zł	15,31 zł	15,31 zł
Dexamethasone phosphate SF	5907464420700	4 mg/ml	5 amp. 1 ml	18,36 zł	19,28 zł	15,31 zł
Średnia cena za opakowanie (20 mg)						15,31 zł

ŁĄCZNE KOSZTY BSC

Uwzględniając do wyżej ustalonych kosztów jednostkowych poszczególnych substancji czynnych dawkowanie BSC przyjęte w analizie (patrz rozdz. 2.7.2) oszacowano średni koszt każdego ze schematów na cykl 21-dniowy (Tabela 52).

Tabela 52.
Koszty schematów BSC na cykl

Kategoria	Schemat	Koszt na cykl (21 dni)

Średni koszt terapii BSC na cykl 21-dniowy wyznaczono uwzględniając rozkład terapii stosowanych schematów w ramach BSC (patrz. rozdz. 2.6.1, Tabela 38). W tabeli poniżej przedstawiono również

średni koszt terapii BSC przy uwzględnieniu wariantów BSC_D1 i BSC_D2 analizy wrażliwości dla alternatywnych rozkładów terapii w BSC (Tabela 53).

Tabela 53.
Średni koszt terapii BSC na cykl – dane uwzględnione w analizie

Kategoria	Analiza podstawowa	Wariant BSC D1	Wariant BSC D2
Średni koszt leków BSC na cykl (21 dni)	93,49 zł	937,51 zł	142,93 zł

2.8.2. Koszty podania leków

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dostarlimab podawany jest w formie infuzji dożyłnej trwającej 30 minut z zastosowaniem pompy infuzyjnej pod nadzorem lekarza [13]. Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [37]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczenia podania dostarlimabu prezentowane w Zarządzeniu (Tabela 54). W analizie w związku ze sposobem iniekcji dostarlimabu koszt podania rozliczono w ramach *Hospitalizacji w trybie jednodniowym związanym z wykonaniem programu* (kod 5.08.07.0000003). Wycena punktu została określona na podstawie danych dla wybranego programu lekowego z zakresu nowotworów ginekologicznych: B.50 *Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej* (kod świadczenia 03.0000.350.02).

Tabela 54.
Koszt podania leku – program lekowy

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	1,38 zł	669,52 zł
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	486,72	1,38 zł	669,52 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,38 zł	148,78 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [38] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.350.02 za rok 2023

Leki uwzględnione w terapii BSC stosowane są w chemioterapii zatem ich koszt podania został ustalony na podstawie Zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z aktami zmieniającymi 19/2023/DGL, 157/2022/DGL, 112/2022/DGL, 97/2022/DGL, 90/2022/DGL, 72/2022/DGL, 44/2022/DGL oraz 42/2022/DGL) [39]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczania podania leków stosowanych w ramach chemioterapii prezentowane w Zarządzeniu (Tabela 55). W analizie koszt podania leków

wchodzących w skład BSC przyjęto na podstawie świadczenia *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* (kod 5.08.05.0000175).

Tabela 55.
Koszt podania leku - chemioterapia

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	5.08.05.0000175	390	1,38 zł	538,15 zł
Hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach	5.08.05.0000176	322	1,38 zł	444,32 zł
Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	5.08.05.0000173	181	1,38 zł	249,07 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [38] dla kodów produktów kontraktowanych: 03.0000.112.02 oraz 03.0000.111.02 za rok 2023

W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione w analizie koszty podania dostarlimabu (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszt podania DOS uwzględniony w analizie

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt świadczenia
DOS	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	669,52 zł

Uwzględniając dawkowanie BSC przyjęte w analizie (por. rozdz. 2.7.2) oszacowano średni koszt podania leków dla każdego schematu BSC na cykl 21-dniowy (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszty podania leków dla schematów BSC na cykl

Schemat BSC	Koszt podania leków	Wartość punktowa	Wycena punktu*
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Średni koszt podania leków wchodzących w skład terapii BSC na cykl 21-dniowy wyznaczono uwzględniając rozkład terapii stosowanych schematów w ramach BSC (por. rozdz. 2.6.1). W tabeli poniżej przedstawiono również średni koszt podania BSC przy uwzględnieniu wariantów BSC_D1 i BSC_D2 analizy wrażliwości dla alternatywnych rozkładów terapii w BSC (Tabela 58).

Tabela 58.
Średni koszt podania leków w ramach BSC na cykl – dane uwzględnione w analizie

Kategoria	Analiza podstawowa	Wariant BSC D1	Wariant BSC D2
Średni koszt na cykl (21 dni)	481,61 zł	428,66 zł	479,28 zł

2.8.3. Koszty badań diagnostycznych

Średni koszt badania diagnostycznego w kierunku dMMR/MSI-H zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [6] (Tabela 59). Szczegółowy opis źródeł danych oraz ich analizy przedstawiono w dokumencie źródłowym.

Tabela 59.
Średni koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR i MSI-H uwzględniony w analizie

Kategoria	Wariant C Diag0	Wariant C Diag1
Średni koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H	603,33 zł	3 240,35 zł

2.8.4. Koszty monitorowania terapii

Poniżej zestawiono koszty monitorowania terapii uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 60). Wartości zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [6]. Szczegółowy opis źródeł danych oraz ich analizy przedstawiono w dokumencie źródłowym.

Tabela 60.
Koszt monitorowania terapii uwzględnionych w analizie

Interwencja	Koszt monitorowania
DOS	Wariant C_DOS_M0: 3 688,00 zł (ryczałt roczny) Wariant C_DOS_M1: 5 890,78 zł (ryczałt roczny)
BSC	128,36 zł / cykl (21 dni)

2.8.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W poniższych tabelach zestawiono koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [6] (Tabela 61). Szczegółowy opis źródeł danych oraz ich analizy przedstawiono w dokumencie źródłowym.

Tabela 61.
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Zmniejszenie liczby neutrofilów	7 349,97 zł
Zmniejszenie liczby białych krwinek	3 036,63 zł
Anemia	3 036,63 zł
Neutropenia	7 349,97 zł
Leukopenia	3 036,63 zł

Na podstawie powyższych wartości oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych z rozdz. 2.7.5 wyznaczono średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych u pacjentek stosujących terapię dostarlimabem oraz BSC (Tabela 62).

Tabela 62.
Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie

2.9. Obliczenia

W analizie przyjęto, że wszystkie pacjentki zakwalifikowane do populacji docelowej w danym roku rozpoczynają leczenie na początku roku kalendarzowego. Wydatki płatnika publicznego wyznaczono jako iloczyn liczby pacjentów w danym roku i średniorocznych kosztów terapii. Pacjentkom rozpoczynającym terapię w I roku analizy naliczono w tym samym roku średnie koszty pierwszego roku terapii, a w II roku analizy – średnie koszty drugiego roku terapii. Pacjentkom rozpoczynającym leczenie w II roku analizy naliczono w tym roku średnie koszty pierwszego roku terapii. Szczegółowy opis obliczeń przedstawiono w rozdziale 2.9. Zastosowana metodyka naliczania kosztów jest z jednej strony założeniem konserwatywnym, gdyż w rzeczywistości pacjentki mogą rozpocząć terapię w dowolnym miesiącu danego roku analizy. Z drugiej strony można przyjąć, że wygenerowana nadwyżka wydatków pozwoli na pokrycie ewentualnych dodatkowych kosztów poniesionych na pacjentki kwalifikujące się do populacji docelowej przed rozpoczęciem przyjętego horyzontu analizy, które w I roku analizy nadal będą spełniać kryteria włączenia do programu lekowego.

Tabela 63.
Liczba pacjentek rozpoczynających leczenie DOS i BSC w roku kalendarzowym

Parametr	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Liczba pacjentek rozpoczynających leczenie DOS	■	■

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentek rozpoczynających leczenie BSC	■	■
Scenariusz nowy		
Liczba pacjentek rozpoczynających leczenie DOS	■	■
Liczba pacjentek rozpoczynających leczenie BSC	■	■

W celu wyznaczenia średniego kosztu dostarlimabu, podania dostarlimabu, oraz monitorowania terapii dostarlimabem, w pierwszym kroku wyznaczono koszt pełnego roku terapii oraz kosztu pełnych 2 lat terapii na podstawie danych dotyczących dawkowania i częstości podania leku (rozd. 2.7.1) oraz kosztów jednostkowych z rozdz. 2.8.1.1, 2.8.2 i 2.8.4 (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszt pełnego roku i 2 lat terapii – koszty leku, podania i monitorowania DOS

Parametr	Koszt pełnego roku terapii	Koszt pełnych 2 lat terapii
Koszt DOS	■	■
Koszt podania DOS	7 161 zł	12 984 zł
Koszt monitorowania terapii DOS	3 688 zł	7 376 zł

Następnie powyższe koszty zostały proporcjonalnie pomniejszone przy uwzględnieniu stosunku średniej liczby dni terapii dostarlimabem pacjentek w ciągu 1. roku oraz 2 lat od rozpoczęcia leczenia z rozdz. 2.7.4 do liczby dni w pełnym roku i 2 latach kalendarzowych (przyjęto odpowiednio 365,25 i 730,50 dni). Skorygowane wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 65).

Tabela 65.
Średni koszt leku, podania i monitorowania DOS w ciągu 1. roku oraz 2 lat od rozpoczęcia leczenia

Parametr	Średni koszt w pierwszym roku terapii	Średni koszt w pierwszych 2 latach terapii
Koszty DOS / pacjentkę	■	■
Koszty podania DOS / pacjentkę	■	■
Koszty monitorowania terapii DOS	■	■

Na podstawie powyższych wartości wyznaczono średnie koszty na pacjentkę w 1. i 2. roku terapii. Koszt w 2. roku terapii został wyznaczony jako różnica między kosztami 2-letnimi a rocznymi (Tabela 66).

Tabela 66.
Średni koszt leku, podania i monitorowania w 1. i 2. roku terapii DOS

Parametr	Koszty w pierwszym roku terapii	Koszty w drugim roku terapii
Koszty DOS / pacjentkę	██████████	██████████
Koszty podania DOS / pacjentkę	██████████	██████████
Koszty monitorowania terapii DOS	██████████	██████████

Powyższe średnie koszty 1. i 2. roku terapii zostały odpowiednio naliczone pacjentkom rozpoczynającym leczenie w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Pacjentkom rozpoczynającym terapię dostarlimabem w roku I roku analizy naliczono w tym samym roku średnie koszty pierwszego roku terapii, a w II roku analizy – średnie koszty drugiego roku terapii dostarlimabem. Pacjentkom rozpoczynającym leczenie w roku II roku analizy naliczono w tym roku średnie koszty pierwszego roku terapii.

Podobnie jak w przypadku dostarlimabu, w celu wyznaczenia średniego kosztu BSC / pacjentkę, w pierwszej kolejności wyznaczono koszt pełnej terapii obejmującej 6 cykli 21-dniowych na podstawie kosztów podanych w rozdziałach 2.8.1.2, 2.8.2 i 2.8.4 (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszt pełnej terapii BSC – koszty leków, podania i monitorowania

Parametr	Koszt pełnych 6 cykli terapii (6 x 21 dni)
Koszt BSC	561 zł
Koszt podania BSC	2 890 zł
Koszt monitorowania terapii BSC	770 zł

Następnie biorąc pod uwagę, że średni czas leczenia BSC to ██████ dni (por. rozdz. 2.7.4), przeskalowano powyższe koszty uzyskując średnie koszty związane z terapią BSC (Tabela 68).

Tabela 68.
Średni koszt leków, podania i monitorowania BSC

Parametr	Wartość
Koszty BSC / pacjentkę	██████████
Koszty podania BSC / pacjentkę	██████████
Koszty monitorowania terapii BSC / pacjentkę	██████████

Ze względu na przyjętą długość terapii BSC, powyższe koszty naliczono jedynie w pierwszym roku kalendarzowym leczenia pacjentek z populacji docelowej.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczono jednorazowo w pierwszym miesiącu leczenia pacjentek z zastosowaniem dostarlimabu i BSC (por. rozdz. 2.8.5).

Tabela 69.
Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych terapii / pacjentkę

Aktualnie u pacjentek z rakiem endometrium nie ma potrzeby wykonywania testów w kierunku dMMR/MSI-H ze względu na brak finansowania terapii ukierunkowanej na taką podgrupę pacjentek [2]. W scenariuszu istniejącym nie uwzględniono zatem kosztów badań diagnostycznych w tym kierunku. Powyższe założenie jest założeniem konserwatywnym, biorąc pod uwagę, że według opinii ekspertów klinicznych, badanie to jest wykonywane, [REDACTED]. W scenariuszu nowym koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H naliczane są jednorazowo w pierwszym roku kalendarzowym leczenia u wszystkich pacjentek z populacji docelowej. Koszt jednostkowy badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H przedstawiono w rozdziale 2.8.3.

W ramach populacji docelowej uwzględniono pacjentki z potwierdzonym statusem dMMR/MSI-H, które stanowią 26% pacjentek testowanych pod tym kątem (por. rozdz. 2.5.7). W celu uwzględnienia pełnych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na badania diagnostyczne w kierunku dMMR/MSI-H w przypadku refundacji dostarlimabu, w analizie uwzględniono koszt tych badań u wszystkich pacjentek, u których zostało wykonane badanie diagnostyczne w tym kierunku. W tym celu każdej pacjentce włączonej do leczenia w scenariuszu nowym naliczono koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H obejmujący również koszt płatnika poniesiony na pacjentki, u których badanie takie nie wykazało obecności dMMR/MSI-H i które nie zostały włączone do populacji docelowej (Tabela 70).

Tabela 70.
Średni koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H / pacjentkę z populacji docelowej

Kategoria	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
		Analiza podstawowa	Scenariusz C_Diag
Średni koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H / pacjentkę testowaną		603,33 zł	3 240,35 zł
Średni koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H / pacjentkę z populacji docelowej	Nie uwzględniono	2 318 zł (=603,33 zł / 26%)	12 451 zł (=3 240,35 zł / 26%)

2.10. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - zapadalność,
 - rozkład stopnia zaawansowania nowotworu według FIGO,
 - nawrót choroby w stadium FIGO I-II,
 - częstość przeprowadzania diagnostyki dMMR/MSI-H
 - częstość występowania dMMR/MSI-H,
 - lata prognozy liczebności populacji docelowej,
- parametry dotyczące udziałów leków:
 - rozkład terapii w ramach BSC,
- pozostałe parametry:
 - czas terapii DOS,
 - koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H,
 - koszty monitorowanie terapii DOS w ramach programu lekowego.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

3.1. Populacja docelowa

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2. Scenariusz istniejący

[Redacted text]

[REDACTED]

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

3.3. Scenariusz nowy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.4. Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt Jemperli® jest przeznaczony do podawania wyłącznie w postaci infuzji dożyłnej. Lek należy podawać w postaci trwającej 30 minut infuzji dożyłnej z zastosowaniem pompy infuzyjnej. Aktualnie stosowane leki w terapii raka endometrium (chemioterapia standardowa) również podawane są w formie dożyłnej. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się zatem w przypadku finansowania preparatu Jemperli® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię zaawansowanego raka endometrium. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie zaawansowanego raka endometrium będą w stanie prowadzić również terapię preparatem Jemperli®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu preparatu Jemperli® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych kosztów w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Jemperli® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentkom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie Jemperli® w terapii pacjentek z rakiem endometrium w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 77.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Jemperli® ze środków publicznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie przeprowadzono analizy ekonomicznej w podgrupach.
Grupy pacjentek, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentek o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finasowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń dla osób z populacji docelowej.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia, jednakże ich skuteczność terapeutyczna jest niewie ka. Pozytywna decyzja refundacyjna poprawi zaspokojenie niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finasowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Ryzyko negatywnego wpływu na prawa pacjenta lub prawa człowieka nie istnieje.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentek z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na dodatkowe efekty kliniczne wprowadzenie tej metody terapeutycznej zwiększy poziom satysfakcji pacjentek i ich rodzin z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentki, które wyrażą zgodę na leczenie nie istnieje.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Brak
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do opcjonalnych dziś finansowanych technologii
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do komparatora
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Nie występuje
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Identyczna jak komparatora
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Identyczna jak komparatora
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak komparatora
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak komparatora

5. Wnioski

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania dostarlimabu w populacji docelowej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Związane jest to z faktem, że obecnym standardem postępowania jest stosowanie chemioterapii klasycznej (paliatywnej), która nie generuje dla płatnika wysokich kosztów. Skuteczność aktualnie stosowanego leczenia jest dalece niezadowalająca, co przedstawiono w ramach analizy klinicznej i ekonomicznej. Wyższa skuteczność terapii dostarlimabem, wyrażająca się także wydłużeniem czasu trwania leczenia, również przyczynia się do wzrostu kosztów terapii. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Jemperli® pozwoliłoby na zwiększenie spektrum terapeutycznego pacjentkom z rakiem endometrium w Polsce, które aktualnie nie mają dostępu do refundowanej skutecznej terapii i technologii będącej innowacją terapeutyczną.

6. Ograniczenia

- Oszacowanie wydatków w analizie BIA oparto na danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczą również niniejszej analizy.
- Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł i przyjmując upraszczające założenia, ze względu na brak innych, bezpośrednich danych pochodzących np. z rejestru chorych. Wykorzystano dane KRN, Mapy Potrzeb Zdrowotnych, opinie ekspertów oraz dane literaturowe. Uwzględnione dane posiadają ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki analizy. Także wpływ kompilacji danych pochodzących z różnych źródeł i zastosowanych uproszczeń jest niepewny, dlatego przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Odsetek pacjentek z populacji docelowej, u których będzie wykonywane badanie diagnostyczne w kierunku obecności dMMR/MSI-H został określony na podstawie poziomu testowania pacjentek z rakiem jajnika w kierunku mutacji BRCA oraz przyjętych założeń. W rzeczywistości odsetek pacjentek testowanych w kierunku dMMR/MSI-H może być odmienny od prognozowanego, dlatego przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Udziały poszczególnych schematów stosowanych obecnie w leczeniu pacjentek z populacji docelowej, tj. w ramach BSC, określono na podstawie opinii ekspertów oraz brytyjskich danych RWE. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie. Przyjęto, że udziały te nie ulegną zmianie w chwili wejścia refundacji dostarlimabu w ramach proponowanego programu lekowego.
- W analizie przyjęto, że wszystkie pacjentki zakwalifikowane do populacji docelowej w danym roku rozpoczynają terapię na początku roku kalendarzowego. Zastosowana metodyka naliczania kosztów jest z jednej strony założeniem konserwatywnym, gdyż w rzeczywistości pacjentki mogą rozpocząć terapię w dowolnym miesiącu. Z drugiej strony można przyjąć, że wygenerowana nadwyżka wydatków pozwoli na pokrycie ewentualnych dodatkowych kosztów poniesionych na pacjentki kwalifikujące się do populacji docelowej przed horyzontem analizy, które w I roku analizy nadal będą spełniać kryteria włączenia do programu lekowego.
- W analizie odstąpiono od uwzględnienia kosztów kolejnych linii leczenia, kosztów monitorowania stanu zdrowia po zakończonym leczeniu oraz kosztów opieki terminalnej. Ze względu na potencjalny niewielki wpływ tych kategorii kosztowych na wyniki, nie stanowi to znaczącego ograniczenia analizy.

7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) w terapii dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę.

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o wyniki przeprowadzonego wśród polskich ekspertów badania ankietowego, każdorazowo zestawiając uzyskane dane z wynikami przedstawionymi w zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeszukania źródeł danych epidemiologicznych. W procesie przeszukania nie odnaleziono danych pozwalających na określenie przewidywanego poziomu testowania pacjentek z rakiem endometrium w kierunku dMMR/MSI-H w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji dostarlimabu. Z tego względu w celu określenia wartości omawianego parametru posłużono się danymi dotyczącymi zbliżonej jednostki chorobowej – raka jajnika, w szczególności poziomu testowania mutacji BRCA. Podobieństwo analizowanego problemu zdrowotnego (nowoczesne testy genetyczne stosowane w diagnostyce mutacji genowych w nowotworach kobiecych) pozwala na określenie punktu wyjścia dla prognozy przeprowadzonej w ramach niniejszej analizy. Jednoczesna przewidywana szybka dynamika wzrostu pacjentów testowanych na poszczególne mutacje genetyczne pozwala na określenie przewidywanego odsetka pacjentek, które w przyszłości będą testowane w kierunku dMMR/MSI-H w populacji docelowej analizy. Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości należy podkreślić, iż poziom testowania w kierunku mutacji dMMR/MSI-H to jeden z parametrów analizy mających największy wpływ na uzyskiwane wyniki.

Prognozowana liczba pacjentek z populacji docelowej w niniejszej analizie [redacted]. W ramach raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 przygotowanego przez AOTMiT [40] liczebność populacji docelowej oszacowano z kolei na ok. 637 osób rocznie (dolną granicę na ok. 159, a górną na ok. 870). Zgodnie z ograniczeniami wskazanymi w raporcie, wartości te obarczone są niepewnością wynikającą z nieuwzględnienia stopnia zaawansowania choroby, wcześniejszych etapów leczenia, a także rozbieżności dotyczących częstości występowania dMMR/MSI-H w populacji docelowej. Ograniczeniem oszacowań jest także założenie, że terapia ocenianą technologią będzie stosowana u wszystkich pacjentek [40]. Należy zauważyć, że oszacowania przedstawione w raporcie AOTMiT mają charakter bardzo uproszczony, nie uwzględniają kluczowych parametrów, które ograniczyłyby liczebność populacji zgodnie z wszystkimi kryteriami programu lekowego dla Jemperli® [14]. W szczególności nie uwzględniono poziomu testowania pacjentek w kierunku dMMR/MSI-H. Ponadto w raporcie AOTMiT odsetek pacjentek, dla których nieskuteczna jest terapia oparta na platynie,

przyjęto na podstawie badania Matei 2019 [41]. Badanie to ocenia skuteczność chemioterapii adjuwantowej, a 98% populacji badania stanowiły pacjentki w stopniu FIGO III-IVA (por. rozdz. A.2.3.2), jest zatem niezgodne z charakterystyką populacji docelowej analizy. W związku z powyższym znacznie [REDAKT] liczebność populacji docelowej określona w niniejszej analizie w porównaniu z raportem AOTMiT jest uzasadniona ze względu na uwzględnienie w obliczeniach wszystkich kryteriów projektu programu lekowego. [REDAKT]

Dostarlimab jest pierwszym zarejestrowanym lekiem na terenie Unii Europejskiej w zaawansowanym raku endometrium. Został on warunkowo dopuszczony do obrotu we wskazaniu obejmującym dorosłe pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę [42]. Procedura warunkowego dopuszczenia umożliwi wcześniejszy dostęp do innowacyjnego leku, który może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentek z rakiem trzonu macicy. Monoterapia dostarlimabem stanowi skuteczną opcję leczenia skierowaną do pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR / MSI-H, leczonych uprzednio schematami zawierającymi związku platyny. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Jemperli® pozwoliłoby na zwiększenie spektrum terapeutycznego pacjentkom z rakiem endometrium w Polsce, które aktualnie nie mają dostępu do refundowanej skutecznej terapii.

8. Bibliografia

1. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Dostarlimab (Jemperli®) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. HTA Consulting 2022.
2. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-na-1-marca-2023-r> (7.2.2023).
3. [redacted]
4. [redacted] Analiza kliniczna. Dostarlimab (Jemperli®) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. HTA Consulting 2022.
5. [redacted]
6. [redacted] Analiza ekonomiczna. Dostarlimab (Jemperli®) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. HTA Consulting 2022.
7. Raporty | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (5.7.2022).
8. Więckowska B. *Proces leczenia w Polsce - analizy i modele*. Tom 2. Warszawa 2015.
9. (2022) Diagnostyka i leczenie raka jajnika. Dostęp: <https://www.youtube.com/watch?v=U0HbpBBRT0g> (5.7.2022).
10. Jagielska B. (2021) Medycyna personalizowana w Polsce. Sejm RP, Warszawa, 8 czerwca 2021 r.
11. Zestawienie dotyczące badań molekularnych w nowotworach - [ezdrowie.gov.pl](https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zestawienie-dotyczace-badan-molekularnych-w-nowotworach). Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zestawienie-dotyczace-badan-molekularnych-w-nowotworach> (5.7.2022).
12. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. (2020) Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology* 2020:e1807929.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jemperli. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf (6.4.2022).
14. Projekt programu lekowego Leczenie raka endometrium dostarlimabem (ICD-10 C54).
15. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3 (28.6.2016).
16. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (2.2.2021).
17. Wytoczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (1.3.2020).
18. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy (wybrano filtry typ nowotworu: C54 Nowotwór złośliwy trzonu macicy). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (23.6.2022).

19. Abacjew-Chmyłko A. Wieloośrodkowa analiza wyników leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2010.
20. Ozgul N, Boyraz G, Salman MC, Gultekin M, Yuce K, Ibrahimov A, Erturk A, Gungorduk K, Gulseren V, Sancı M, Turkmen O, Karalok A, Kimyon G, Turan T, Ozkan NT, i in. (2018) Oncological Outcomes of Stage II Endometrial Cancer: A Retrospective Analysis of 250 Cases. *Int J Gynecol Cancer* 28(1):161–167.
21. Gottwald L, Pluta P, Piekarski J, Spych M, Hendzel K, Topczewska-Tylinska K, Nejc D, Bibik R, Korczyński J, Ciałkowska-Rysz A. (2010) Long-term survival of endometrioid endometrial cancer patients. *Arch Med Sci* 6(6):937–944.
22. Michalak M, Warenczak Florczak Z, Staszewska-Nowak A, Roszak A. (2020) Adjuvant therapy for early endometrial cancer - who benefits the most from a radiation therapy? *Ginekol Pol* 91(1):6–12.
23. Serkies K, Pawłowska E, Jassem J. (2013) Postoperative therapy for uterine carcinoma. Overview of randomized trials. *Oncology in Clinical Practice* 9(6):216–224.
24. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, Delaloye J-F, Frankendal B. (2009) Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 19(5):873–878.
25. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. (2012) External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma—a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(3):1249–1255.
26. (2009) Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 373(9658):137–146.
27. Monk BJ, Smith G, Lima J, Long GH, Alam N, Nakamura H, Meulendijks D, Ghiorghiu D, Banerjee S. (2022) Real-world outcomes in patients with advanced endometrial cancer: A retrospective cohort study of US electronic health records. *Gynecol Oncol* 164(2):325–332.
28. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2016/79/> (21.7.2022).
29. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2022 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8335.html> (7.2.2023).
30. Postępowanie ID 585762: DFP.271.31.2022.AB DFP.271.31.2022.AB - Dostawa produktów leczniczych do Apteki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/585762> (29.4.2022).
31. Postępowanie ID 563126: Dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, zamówienie nr: LAS-399/406-PN/141-2021. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/563126> (29.4.2022).
32. Postępowanie ID 565169: D25M/251/N/1-1rj/22 Sukcesywne dostawy produktów leczniczych - substancji stosowanych w terapii onkologicznej. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/565169> (29.4.2022).
33. Postępowanie ID 579220: 4WSzKzP.SZP.2612.4.2022 DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH NA ROK 2022/2023. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/579220> (7.2.2023).
34. Postępowanie ID 576162: DZP.271.7.2022 Dostawa leków cytostatycznych, w tym leków cytostatycznych niezbędnych do realizacji świadczeń z zakresu chemioterapii i programów lekowych dla potrzeb Beskidzkiego Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku – Białej. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/576162> (7.2.2023).
35. Postępowanie ID 609279: ZP/PN/53/12/2021 Dostawa produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii oraz w ramach programów lekowych dla potrzeb WCSKJ. Publikacja DUUE: 2022/S 089-240472 z dnia 06.05.2022 r. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/609279> (7.2.2023).
36. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxel Kabi. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24962/characteristic> (12.4.2022).
37. Zarządzenie Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1692/Zarzadzenie-31_2023_DGL (23.2.2023).
38. NFZ. Informator o zawartych umowach. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>.
39. Zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/275/> (25.4.2022).
40. (2022) AOTMiT | Jemperli we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu

- leczenia zawierającego platynę | Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 nr 12/2022. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Jemperli_12_2022_BIP.pdf (14.3.2022).
41. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, Moxley KM, Kim YM, Powell MA, O'Malley DM, Spirtos NM, Small WJ, Tewari KS, Richards WE, Nakayama J, i in. (2019) Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 380(24):2317–2326.
 42. Assessment report - Jemperli International non-proprietary name: dostarlimab. Procedure No. EMEA/H/C/005204/0000. European Medicines Agency Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 43. Władysław M, Chudecka-Głaz A, Łacko A, Nowakowski A, Kostrzewska K, Jakubiak R, Plisko R. (2021) Nowotwory kobiece – wyzwania społeczne, wyzwania terapeutyczne. Warszawa.
 44. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (4.3.2022).
 45. Lee M, Eng G, Barbari SR, Deshpande V, Shcherbakova PV, Gala MK. (2020) Homologous Recombination Repair Truncations Predict Hypermutation in Microsatellite Stable Colorectal and Endometrial Tumors. *Clin Transl Gastroenterol* 11(3):e00149.
 46. Aloisi A, Plotti F, Scaletta G, Capriglione S, Laraud F, Miranda A, Montera R, De Cicco Nardone C, Terranova C, Angioli R. (2015) Chemotherapy as Adjuvant Treatment for Intermediate-High Risk Early-Stage Endometrial Cancer: A Pilot Study. *Int J Gynecol Cancer* 25(8):1418–1423.
 47. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, Fujiwara K, Pignata S, Baron-Hay S, Ray-Coquard I, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Sakata J, Yonemori K, Kim YM, i in. (2022) Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 386(5):437–448.
 48. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, i in. (2013) Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497(7447):67–73.
 49. Bidziński M. *Nowotwory trzonu macicy*. Warszawa 2011.
 50. Konopka B, Janiec-Jankowska A, Czupczak D, Paszko Z, Bidziński M, Olszewski W, Goluda C. (2007) Molecular genetic defects in endometrial carcinomas: microsatellite instability, PTEN and beta-catenin (CTNNB1) genes mutations. *J Cancer Res Clin Oncol* 133(6):361–371.
 51. Wysocki P. *Oncology Update 2019*. Gdańsk 2019.
 52. Byron SA, Gartside M, Powell MA, Wellens CL, Gao F, Mutch DG, Goodfellow PJ, Pollock PM. (2012) FGFR2 point mutations in 466 endometrioid endometrial tumors: relationship with MSI, KRAS, PIK3CA, CTNNB1 mutations and clinicopathological features. *PLoS One* 7(2):e30801.

9. Spis elementów

9.1. Spis tabel

Tabela 1.	Rozkład terapii według danych RWE z <i>National Cancer Registration and Analysis Service</i> (NCRAS) (Wielka Brytania).....	13
Tabela 2.	Liczebność populacji docelowej w 2022 roku.....	14
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2022 roku.....	15
Tabela 4.	Liczebność populacji obejmującej pacjentek, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	16
Tabela 5.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – prognoza na podstawie danych KRN.....	23
Tabela 6.	Kompletność danych w bazie KRN – na podstawie publikacji Więckowska 2015 [8].....	23
Tabela 7.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – dane z KRN skorygowane o odsetek z publikacji Więckowska 2015.....	23
Tabela 8.	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem endometrium – analiza podstawowa i analiza wrażliwości.....	24
Tabela 9.	Stopień zaawansowania raka endometrium według FIGO w momencie diagnozy – dane literaturowe.....	24
Tabela 10.	Stopień zaawansowania nowotworu według FIGO u nowych pacjentek z rakiem endometrium – polskie badanie ankietowe.....	25
Tabela 11.	Rozkład ze względu na stopień zaawansowania FIGO w momencie diagnozy – dane uwzględnione w analizie.....	25
Tabela 12.	Odsetek pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO I-II, u których wystąpił nawrót – dane literaturowe.....	26
Tabela 13.	Odsetek pacjentek w stopniu zaawansowania FIGO I-II, u których wystąpił nawrót – polskie badanie ankietowe.....	26
Tabela 14.	Rozkład ze względu na stopień zaawansowania wśród pacjentek z FIGO I-II w momencie diagnozy.....	27
Tabela 15.	Częstość nawrotów wśród pacjentek z rakiem endometrium zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II – wartości przyjęte w analizie.....	28
Tabela 16.	Odsetek chorych z nawrotem choroby (z wyjściowo rozpoznany nowotworem w stopniu I lub II FIGO, po pierwotnym leczeniu operacyjnym (\pm RTx)), u których stosuje się CTH-Pt w trakcie leczenia wznowy – polskie badanie ankietowe.....	28
Tabela 17.	Odsetek pacjentek leczonych CTH-Pt po nawrocie choroby – pacjentki z rakiem endometrium zdiagnozowane w stadium FIGO I-II – wartości przyjęte w analizie.....	28
Tabela 18.	Wystąpienie progresji lub odpowiedzi w trakcie lub po zakończeniu CTH-Pt – pacjentki z rakiem endometrium zdiagnozowane w stadium FIGO I-II – wartości przyjęte w analizie.....	29
Tabela 19.	Odsetek pacjentek kwalifikowanych do kolejnej linii leczenia – pacjentki z rakiem endometrium zdiagnozowane w stadium FIGO I-II – wartości przyjęte w analizie.....	29
Tabela 20.	Oszacowanie liczby dorosłych pacjentek zdiagnozowanych w stadium FIGO I-II z nawrotowym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu CTH-Pt – analiza podstawowa.....	30
Tabela 21.	Odsetek chorych nowo zdiagnozowanych w stadium III lub IV, u których stosuje się CHT-Pt – polskie badanie ankietowe.....	31
Tabela 22.	Odsetek pacjentek nowo zdiagnozowanych leczonych z zastosowaniem chemioterapii – Więckowska 2015.....	31
Tabela 23.	Odsetek chorych nowo zdiagnozowanych w stadium III lub IV, u których stosuje się chemioterapię opartą na związkach platyny – wartości przyjęte w analizie.....	31
Tabela 24.	Wystąpienie progresji lub odpowiedzi w trakcie / po zakończeniu CTH-Pt – pacjentki z rakiem endometrium zdiagnozowane w stadium FIGO III-IV – wartości przyjęte w analizie.....	32

Tabela 25.	Odsetek pacjentek kwalifikowanych do kolejnej linii leczenia – pacjentki z rakiem endometrium zdiagnozowane w stadium FIGO III-IV – wartości przyjęte w analizie.....	32
Tabela 26.	Oszacowanie liczby dorosłych pacjentek zdiagnozowanych z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu CTH-Pt – analiza podstawowa.....	33
Tabela 27.	Liczba dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po CTH-Pt.....	34
Tabela 28.	Poziom testowania pacjentek z rakiem jajnika w kierunku mutacji BRCA w 2019 roku.....	35
Tabela 29.	Odsetek pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H – wartości przyjęte w analizie.....	36
Tabela 30.	Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H w populacji ogólnej raka endometrium (FIGO I-IV) – Lorenzi 2020 [12].....	36
Tabela 31.	Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H – wartości przyjęte w analizie.....	37
Tabela 32.	Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa.....	37
Tabela 33.	Liczebność populacji docelowej w wariancie H (prognozy oparte o lata 2024-2025).....	38
Tabela 34.	Liczebność populacji docelowej – analizy wrażliwości.....	39
Tabela 35.	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym.....	40
Tabela 36.	Rozkład chemioterapii ze względu na zastosowanie CTH-Pt – na podstawie badania ankietowego.....	41
Tabela 37.	Rozkład terapii BSC w zależności od źródła danych i uwzględnienia PLD.....	42
Tabela 38.	Rozkład terapii stosowanych w ramach BSC – wartości przyjęte w analizie.....	43
Tabela 39.	Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym.....	44
Tabela 40.	Schemat dawkowania u pacjentek leczonych produktem Jemperli®.....	44
Tabela 41.	Dawkowanie BSC uwzględnione w analizie.....	44
Tabela 42.	Średnia powierzchnia ciała pacjentek z populacji docelowej.....	45
Tabela 43.	Średni czas leczenia DOS w ciągu 1. roku oraz 2 lat od rozpoczęcia leczenia.....	46
Tabela 44.	Średni czas leczenia DOS w ciągu 1. roku oraz 2 lat od rozpoczęcia leczenia – wartości przyjęte w analizie.....	47
Tabela 45.	Średni czas leczenia BSC – wartości przyjęte w analizie.....	48
Tabela 46.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w co najmniej 3. stopniu ciężkości przyjęta w analizie.....	48
	49
Tabela 48.	Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych – dane DGL NFZ.....	50
Tabela 49.	Dane dotyczące przetargów na zakup PLD przez szpitale.....	50
Tabela 50.	Koszt PLD na podstawie Obwieszczenia MZ.....	50
Tabela 51.	Koszt deksametazonu – Obwieszczenie MZ.....	51
Tabela 52.	Koszty schematów BSC na cykl.....	51
Tabela 53.	Średni koszt terapii BSC na cykl – dane uwzględnione w analizie.....	52
Tabela 54.	Koszt podania leku – program lekowy.....	52
Tabela 55.	Koszt podania leku - chemioterapia.....	53
Tabela 56.	Koszt podania DOS uwzględniony w analizie.....	53
Tabela 57.	Koszty podania leków dla schematów BSC na cykl.....	53
Tabela 58.	Średni koszt podania leków w ramach BSC na cykl – dane uwzględnione w analizie.....	54
Tabela 59.	Średni koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR i MSI-H uwzględniony w analizie.....	54
Tabela 60.	Koszt monitorowania terapii uwzględnionych w analizie.....	54
Tabela 61.	Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.....	55
Tabela 62.	Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.....	55
Tabela 63.	Liczba pacjentek rozpoczynających leczenie DOS i BSC w roku kalendarzowym.....	55
Tabela 64.	Koszt pełnego roku i 2 lat terapii – koszty leku, podania i monitorowania DOS.....	56
Tabela 65.	Średni koszt leku, podania i monitorowania DOS w ciągu 1. roku oraz 2 lat od rozpoczęcia leczenia.....	56
Tabela 66.	Średni koszt leku, podania i monitorowania w 1. i 2. roku terapii DOS.....	57
Tabela 67.	Koszt pełnej terapii BSC – koszty leków, podania i monitorowania.....	57
Tabela 68.	Średni koszt leków, podania i monitorowania BSC.....	57

Tabela 69.	Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych terapii / pacjentkę	58
Tabela 70.	Średni koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H / pacjentkę z populacji docelowej	58
	60
	61
	61
	62
	62
	63
Tabela 77.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu Jemperli® ze środków publicznych	64
Tabela 78.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet	77
Tabela 79.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	79
	80
	81
Tabela 82.	Zapadalność na raka endometrium w latach 1999–2019 – dane Krajowego Rejestru Nowotworów	84
Tabela 83.	Umieralność na raka endometrium w Polsce w latach 1999–2019 – dane Krajowego Rejestru Nowotworów	84
Tabela 84.	Chorobowość raka endometrium (ICD-10 C54)	85
Tabela 85.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed	85
Tabela 86.	Stopień zaawansowania raka endometrium – dane zagraniczne	87
Tabela 87.	Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie diagnozy – Więckowska 2015 [8]	87
Tabela 88.	Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie rozpoznania choroby – Chmyłko 2010 [19]	87
Tabela 89.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Ozgul 2018 [20]	88
Tabela 90.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym i radioterapii – Serkies 2013	88
Tabela 91.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym i radioterapii w stopniu zaawansowania FIGO I i FIGO II wyznaczone na podstawie publikacji Serkies 2013	88
Tabela 92.	Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – dane polskie	89
Tabela 93.	Odsetek wznów nowotworowych po leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii – Chmyłko 2010 [19]	90
Tabela 94.	Rodzaj stosowanej terapii w I linii leczenia systemowego – Monk 2022 [27]	90
Tabela 95.	Odsetek pacjentek nowo zdiagnozowanych leczonych z zastosowaniem chemioterapii – Więckowska 2015 [8]	91
Tabela 96.	Odsetek pacjentek z MSI – Byron 2012 [52]	91
Tabela 97.	Odsetek pacjentek z dMMR – dane zagraniczne	92
Tabela 98.	Odsetek pacjentek z MSI-H – dane zagraniczne	92
Tabela 99.	Odsetek pacjentek z rakiem endometrium z MSI – dane polskie	93
Tabela 100.	Odsetek pacjentek z rakiem trzonu macicy z dMMR – dane polskie	93
Tabela 101.	Odsetek pacjentek z rakiem endometrium z MSI – dane polskie	93
	94
	96

9.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Rozkład stosowanych terapii i badań klinicznych w populacji docelowej – badanie ankietowe	12
-----------	---	----

Wykres 2.	Prognoza zachorowalności na raka endometrium zgodnie z danymi KRN	22
Wykres 3.	Krzywa czasu trwania leczenia DOS – analiza ekonomiczna.....	46
Wykres 4.	Krzywa czasu trwania leczenia BSC – analiza ekonomiczna.....	47
Wykres 5.	Liczba zachorowań i zgonów na raka endometrium w latach 1999–2019 – dane KRN	83

10. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 78.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
• obejmującej wszystkich pacjentek, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
• docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
• w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2

Wymagania	Rozdział
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.4
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy
§ 6.2.	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3.	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
§ 6.5.	Rozdz. 3
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.4
§ 6.6.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 8
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 8

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika publicznego, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 79.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		I rok	II rok	
Zapadalność	Z0	8 405	8 589	Rozdz. 2.5.1
	Z1	7 104	7 260	
Rozkład stopnia zaawansowania nowotworu według FIGO	FIGO_0	Badanie ankietowe (FIGO I-II: ■■■■, FIGO III-IV: ■■■■)		Rozdz. 2.5.2
	FIGO_1	Więckowska 2015 (FIGO I-II: 74%, FIGO III-IV: 26%)		
	FIGO_2	Chmylko 2010 (FIGO I-II: 84%, FIGO III-IV: 16%)		
Nawrót choroby w stadium FIGO I-II	N0	Badanie ankietowe (FIGO I-II: ■■■■)		Rozdz. 2.5.3
	N1	Ozgul 2017 (FIGO I-II: 12%)		
	N2	Gottwald 2010 (FIGO I: 6%, FIGO II: 28%)		
Odsetek pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H	MSI_S0	■■■	■■■	Rozdz. 2.5.6
	MSI_S1	■■■	■■■	
	MSI_S2	■■■	■■■	
Odsetek pacjentek z dMMR/MSI-H	MSI_0	26%		Rozdz. 2.5.7
	MSI_1	23%		
	MSI_2	29%		
Rozkład terapii w ramach BSC	BSC_D0	Bez PLD, rozkład z RWE po uwzględnieniu odsetków z ankiety		Rozdz. 2.6.1
	BSC_D1	Z uwzględnieniem PLD, rozkład z RWE po uwzględnieniu odsetków z ankiety		
	BSC_D2	Rozkład jak w RWE, bez PLD		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		I rok	II rok	
Czas terapii DOS	ToT_DOS0	Na podstawie krzywej ToT z badania GARNET; Rozkład krzywej określającej czas trwania leczenia pacjentek stosujących DOS: [REDACTED]		Rozdz. 2.7.4
	ToT_DOS1	Na podstawie krzywej ToT z badania GARNET; Rozkład krzywej określającej czas trwania leczenia pacjentek stosujących DOS: [REDACTED]		
	ToT_DOS2	Na podstawie krzywej PFS z badania GARNET; Rozkład krzywej określającej czas trwania leczenia pacjentek stosujących DOS: [REDACTED]		
Koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H	C_Diag0	Na podstawie cenników prywatnych laboratoriów		Rozdz. 2.8.3
	C_Diag1	Zgodnie z wyceną Zarządzenia Prezesa NFZ		
Koszty monitorowanie terapii DOS w ramach programu lekowego	C_DOS_M0	Na podstawie ryczałtu <i>Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy</i>		Rozdz. 2.8.4
	C_DOS_M1	Na podstawie ryczałtu <i>Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej – olaparyb (1 rok terapii), niraparyb (1 rok terapii)</i>		
Lata prognozy liczebności populacji docelowej	H0	2023-2024		Rozdz. 2.4, 2.5
	H1	2024-2025		

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

ID	Nazwa	Grupa 1		Grupa 2	
		Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40					
41					
42					
43					
44					
45					
46					
47					
48					
49					
50					

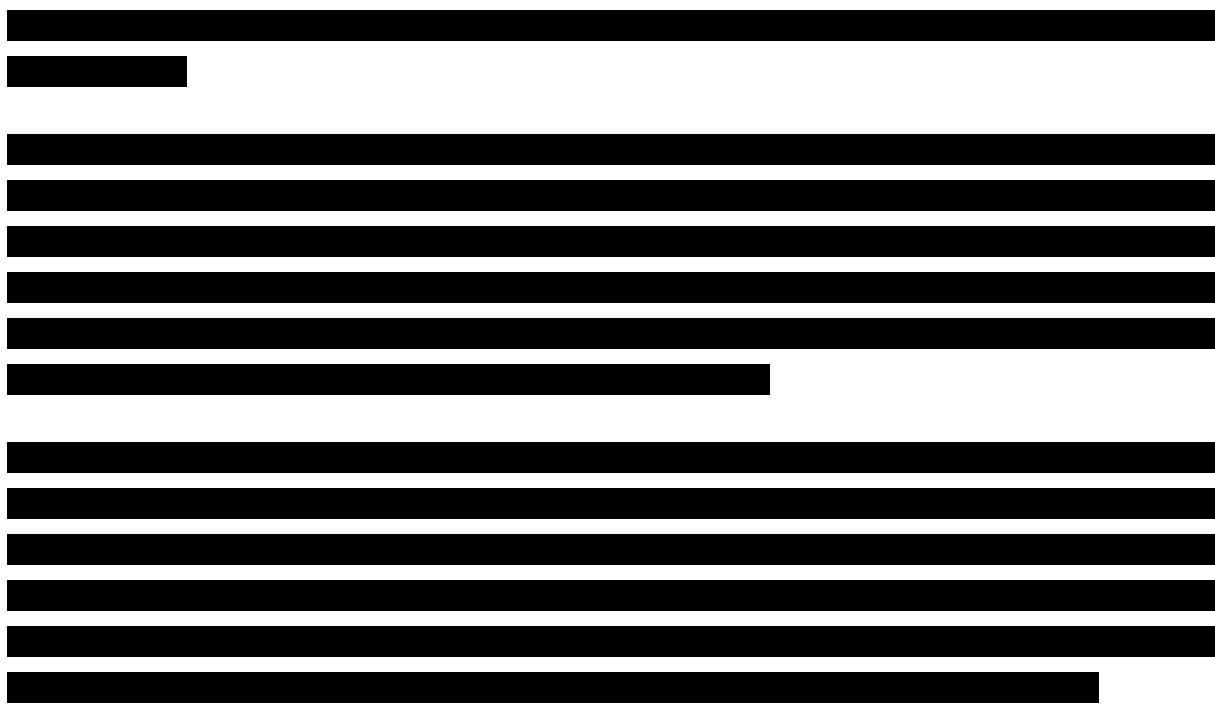
Grupa 1

Grupa 2

ID	Nazwa	Grupa 1		Grupa 2	
		Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40					
41					
42					
43					
44					
45					
46					
47					
48					
49					
50					

A.1.4. Podsumowanie

[Redacted Summary Content]



A.2. Dane epidemiologiczne

A.2.1. Dane KRN

Głównym źródłem aktualnych danych na temat zapadalności i umieralności na nowotwory w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [18]. Dane KRN na temat liczby nowych zachorowań i zgonów na raka endometrium (ICD-10 C54) w latach 1999-2019 przedstawiają poniższe tabele (Tabela 82, Tabela 83) oraz wykres (Wykres 5).

Wykres 5.
Liczba zachorowań i zgonów na raka endometrium w latach 1999–2019 – dane KRN

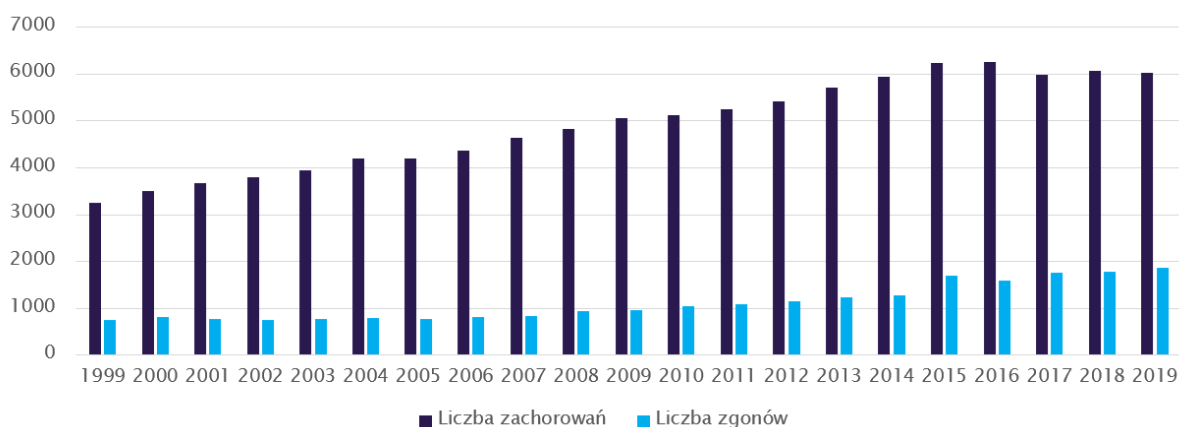


Tabela 82.
Zapadalność na raka endometrium w latach 1999–2019 – dane Krajowego Rejestru Nowotworów

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (standaryzacja: populacja świata)	Ryzyko skumulowane
1999	3 260	16,41	11,35	1,43
2000	3 496	17,73	12,07	1,54
2001	3 675	18,64	12,50	1,58
2002	3 796	19,25	12,59	1,58
2003	3 953	20,06	12,99	1,65
2004	4 193	21,28	13,37	1,70
2005	4 196	21,30	13,29	1,68
2006	4 376	22,22	13,69	1,75
2007	4 640	23,55	14,27	1,81
2008	4 820	24,46	14,43	1,84
2009	5 061	25,65	15,04	1,89
2010	5 125	25,79	14,83	1,88
2011	5 251	26,42	14,88	1,89
2012	5 426	27,29	15,13	1,93
2013	5 706	28,72	15,62	1,99
2014	5 944	29,93	16,02	2,03
2015	6 243	31,46	16,61	2,12
2016	6 266	31,59	16,41	2,09
2017	5 984	30,17	15,68	2,01
2018	6 059	30,56	15,51	1,97
2019	6 023	30,39	15,23	1,92

Tabela 83.
Umieralność na raka endometrium w Polsce w latach 1999–2019 – dane Krajowego Rejestru Nowotworów

Rok	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (standaryzacja: populacja świata)	Ryzyko skumulowane
1999	761	3,83	2,30	0,29
2000	808	4,10	2,36	0,30
2001	776	3,94	2,24	0,28
2002	757	3,84	2,18	0,28
2003	783	3,97	2,20	0,27
2004	794	4,03	2,17	0,27
2005	770	3,91	2,03	0,25
2006	814	4,13	2,17	0,28
2007	848	4,30	2,18	0,28
2008	952	4,83	2,42	0,31

Rok	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (standaryzacja: populacja świata)	Ryzyko skumulowane
2009	969	4,91	2,39	0,29
2010	1 042	5,24	2,50	0,32
2011	1 085	5,46	2,53	0,32
2012	1 162	5,84	2,73	0,36
2013	1 243	6,26	2,75	0,36
2014	1 280	6,44	2,73	0,35
2015	1 690	8,52	3,31	0,38
2016	1 600	8,07	3,20	0,40
2017	1 761	8,88	3,35	0,40
2018	1 781	8,98	3,24	0,38
2019	1 859	9,38	3,41	0,41

A.2.2. Chorobowość

Zgodnie z raportem *Nowotwory kobiece – wyzwania społeczne, wyzwania terapeutyczne* [43] liczba chorych na raka endometrium w Polsce wzrosła w okresie 20 lat blisko dwukrotnie. W roku 1999 liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C54 wynosiła 28 795, natomiast w roku 2019 była już o 93% wyższa i wyniosła 55 498 pacjentki (Tabela 84).

Tabela 84.
Chorobowość raka endometrium (ICD-10 C54)

Parametr	1999	2019
Liczba chorych z rakiem endometrium	28 795	55 498

A.2.3. Przegląd doniesień naukowych dotyczących epidemiologii raka endometrium

W celu odnalezienia danych dotyczących epidemiologii raka endometrium dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [44]. Przeszukania dokonano 4 marca 2022 r. Zastosowaną strategię przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 85). Przeszukanie zawężono do badań, w których leczenie zawierało platynę.

Tabela 85.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	(endometrial OR endometrium) AND (neoplasm or neoplasms or cancer or cancers or tumor or tumors or	50 469

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
	tumour or tumours or carcinoma)	
#2	platinum OR platinum-based OR platinum-containing regimen OR "platinum containing regimen"	51 996
#3	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	5 657 677
#4	#1 AND #2 AND #3	205
Data przeszukania: 4.03.2022 r.		

W ramach przeszukania łącznie odnaleziono 205 publikacji. Po analizie abstraktów, do analizy pełnych tekstów włączono 26 publikacji. Ostatecznie do analizy z przeszukania bazy PubMed włączono 5 publikacji: Lee 2020 [45], Ozgul 2018 [20], Aloisi 2015 [46], Monk 2022 [27], Makker 2022 [47] oraz 1 pozycję z przeglądu referencji: *The Cancer Genome Atlas Research Network* 2013 (CG Atlas 2013) [48]. Dodatkowo, w celu odnalezienia danych epidemiologicznych z Polski dokonano niesystematycznego przeglądu sieci Internet, z którego do analizy włączono 7 publikacji: Więckowska 2015 [8], Chmylko 2010 [19], Michalak 2020 [22], Gottwald 2010 [21], Bidziński 2011 [49], Konopka 2007 [50], Wysocki 2019 [51]. Napotkano także badanie kliniczne Matei 2019 [41], przegląd Serkies 2013 [23], w którym zestawiono wyniki badań klinicznych (dane zagraniczne), przegląd systematyczny Lorenzi 2020 [12] oraz publikację Byron 2012 [52].

Powyżej wymienione badania zawierają dane dotyczące:

- stopnia zaawansowania nowotworu,
- częstości występowania nawrotów choroby,
- rodzaju stosowanej terapii,
- odsetka pacjentek z dMMR/MSI-H.

A.2.3.1 STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA NOWOTWORU

Dane zagraniczne

W ramach przeszukania literatury odnaleziono 2 publikacje raportujące stopień zaawansowania raka endometrium: Lee 2020 [45] oraz CG Atlas 2013 [48]. Publikacja Lee 2020 analizowała fenotypy hipermutacyjne w nowotworach ze stabilnością mikrosatelitarną z dwóch zbiorów danych, w tym 515 próbek pacjentek z rakiem endometrium raportujące stopnie zaawansowania choroby ze zbioru CG Atlas. Badanie CG Atlas 2013 analizowało próbki DNA 288 pacjentek z rakiem endometrialnym z 2012 roku. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentek w danym stadium zaawansowania w skali FIGO oraz procentowy rozkład pacjentek w stadium FIGO I-II oraz III-IV (Tabela 86). Odsetek pacjentek w stopniu FIGO I-II wyniósł od 72% do 79%, a w stopniu FIGO III-IV wyniósł od 21% do 28%. Powyższe wyniki są spójne, natomiast warto zauważyć, że analizowane dane w obydwóch publikacjach pochodzą z jednego zbioru danych (w przypadku publikacji Lee 2020 nie jest podany okres, z którego próbki pacjentek zostały poddane badaniu).

Tabela 86.
Stopień zaawansowania raka endometrium – dane zagraniczne

Źródło	Łączna liczba pacjentek	Liczba pacjentek w stadium zaawansowania				Odsetek pacjentek w stadium zaawansowania	
		FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	FIGO I-II	FIGO III-IV
Lee 2020 [45]	515	319	50	119	27	71,7%	28,3%
CG Atlas 2013 [48]	288	207	21	50	10	79,2%	20,8%

Dane polskie

Z przeszukania niesystematycznego danych polskich odnaleziono dwie pozycje zawierające podział pacjentek z rakiem endometrium na stopnie zaawansowania choroby w skali FIGO. W publikacji Więckowska 2015 [8] przedstawiono skorygowane dane KRN rozkładu zachorowalności względem stopnia zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie diagnozy w latach 2010-2012 (Tabela 87) Udział pacjentek w stopniu FIGO I-II wyniósł średnio 74%, a w stopniu FIGO III-IV – 26% (średnia z lat 2010-2012).

Tabela 87.
Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie diagnozy – Więckowska 2015 [8]

Rok	Łączna liczba pacjentek	Liczba pacjentek w stadium zaawansowania				Odsetek pacjentek w stadium zaawansowania			
		FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
2010	6 000	944	3 589	764	703	15,7%	59,8%	12,7%	11,7%
2011	6 337	1 105	3 600	894	738	17,4%	56,8%	14,1%	11,6%
2012	6 386	1 263	3 443	923	757	19,8%	53,9%	14,5%	11,9%
2010-2012	18 723	3 312	10 632	2 581	2 198	17,7%	56,8%	13,8%	11,7%

W publikacji Chmyłko 2010 [19] analizowano dane 1 060 pacjentek, które w latach 1982-2001 były poddane leczeniu z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy w różnych ośrodkach ginekologii onkologicznej w Polsce. Częstość występowania poszczególnych stopni zaawansowania choroby według FIGO w momencie rozpoznania choroby została podana dla 1 045 pacjentek (Tabela 88). Udział pacjentek w stadium FIGO I-II wyniósł 84%, a w stadium zaawansowanym (FIGO III-IV) stanowił 16%.

Tabela 88.
Stopień zaawansowania nowotworu trzonu macicy w momencie rozpoznania choroby – Chmyłko 2010 [19]

Źródło	Lata leczenia	Łączna liczba pacjentek	Liczba pacjentek w danym stadium zaawansowania				Odsetek pacjentek w stadium zaawansowania			
			FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
Chmyłko 2010 [19]	1982-2001	1 045	715	161	137	32	68,4%	15,4%	13,1%	3,1%

A.2.3.2 CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA NAWROTU CHOROBY

Dane zagraniczne

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono publikację Ozgul 2018 [20] zawierającą dane dotyczące odsetka nawrotów pacjentek w początkowym stadium zaawansowania (FIGO II) raka endometrium leczonych operacyjnie w I linii terapii. W badaniu uwzględniono dane 250 pacjentek leczonych w latach 2002-2015 w Turcji. Odsetek nawrotów po 5 latach obserwacji wyniósł 11,6% (Tabela 89).

Tabela 89.
Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – Ozgul 2018 [20]

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z nawrotami	Odsetek nawrotów	Czas obserwacji
Ozgul 2018 [20]	FIGO II	250	29	11,6 %	5 lat

W pracy przeglądowej Serkies 2013 [23] zebrano badania III fazy dotyczące pooperacyjnego leczenia endometrialnego raka trzonu macicy we wczesnych stadiach (FIGO I-II). W trzech badaniach, w których pacjentki miały zastosowaną radioterapię pooperacyjną, zostały przedstawione dane informujące o wznowach (Tabela 90). Odsetek nawrotów w stadium FIGO I wyniósł od 4% do 8%, a w stadium FIGO I-II ok. 13%.

Tabela 90.
Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym i radioterapii – Serkies 2013

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Odsetek nawrotów	Czas obserwacji
ASTE / EN.5 2009 [26]	FIGO IA, IC, IIA	905	13,2%	5 lat
Sorbe 2009 [24]	FIGO IA, IB	645	4%	brak danych
Sorbe 2011 [25]	FIGO I	527	8%	brak danych

Można przyjąć, że średnia ważona częstości występowania nawrotów z badań Sorbe 2009 oraz Sorbe 2011 odpowiada pacjentkom w stopniu zaawansowania FIGO I (6%). Z kolei wartość 13,2% z publikacji ASTE / EN.5 2009 przypisano pacjentkom w stopniu FIGO II (Tabela 91).

Tabela 91.
Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym i radioterapii w stopniu zaawansowania FIGO I i FIGO II wyznaczone na podstawie publikacji Serkies 2013

Stopień zaawansowania	Odsetek pacjentek z nawrotem po leczeniu operacyjnym i radioterapii	Źródło
FIGO I	6%	Sorbe 2009 (FIGO IA, IB), Sorbe 2011 (FIGO I)
FIGO II	13,2%	ASTE / EN.5 2009 (FIGO IA, IC, IIA)

Oprócz powyższych publikacji odnaleziono badanie kliniczne III fazy Matei 2019 [41] przeprowadzone w latach 2008-2017. Populację badania stanowiły kobiety w wieku 18 lat lub starsze, u których wystąpił rak endometrium w stopniu zaawansowania według FIGO III lub IVA dowolnego podtypu histologicznego lub u których wystąpił rak jasnokomórkowy lub surowiczny w I lub II stopniu zaawansowania według FIGO I-II i zostało u nich przeprowadzone leczenie operacyjne w ciągu 8 tygodni przed przystąpieniem do badania. Cele badania było porównanie efektywności adjuwantowej chemioradioterapii w porównaniu z adjuwantową chemioterapią u tych pacjentek. Po 5-letnim okresie obserwacji brak nawrotu obserwowano u 59% pacjentek z ramienia chemioradioterapii oraz 58% u pacjentek z ramienia chemioterapii, co przekłada się na odsetek pacjentek z nawrotami wynoszący odpowiednio 41% i 42%. Odsetek pacjentek w stopniu FIGO I-II stanowił tylko 2% badanej populacji, a 98% pacjentek w badaniu było w stopniu FIGO III-IVA. Z tego powodu publikacja Matei 2019 nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

Dane polskie

W przeszukaniu odnaleziono publikacje Michalak 2020 [22] oraz Gottwald 2010 [21], na podstawie których możliwe było oszacowanie odsetka nawrotów po leczeniu operacyjnym pacjentek we wczesnym stadium (FIGO I-II) raka endometrium. W badaniu Michalak 2020 wzięło udział 419 pacjentek leczonych operacyjnie z powodu raka endometrium w latach 2010-2012. Kwalifikacja do leczenia uzupełniającego opierała się na wynikach badania patomorfologicznego zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Po 5-letnim okresie obserwacji odsetek nawrotów wyniósł 21,3% w stopniu FIGO I oraz 41,8% w stopniu FIGO II (Tabela 92). W publikacji Gottwald 2010 przeprowadzono retrospektywny przegląd 142 pacjentek z rakiem endometrium po operacji leczonych radioterapią/chemioterapią w latach 2002-2004 w Łodzi, w tym 114 pacjentek w stadium zaawansowania FIGO I-II. Odsetek nawrotów po 5 letnim okresie obserwacji wśród pacjentek wyniósł 6,3% w stopniu FIGO I oraz 27,8% w stopniu FIGO II (Tabela 92).

Tabela 92.
Odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym w I linii terapii – dane polskie

Źródło	Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z nawrotami	Odsetek nawrotów	Okres obserwacji
Michalak 2020 [22]	FIGO Ia	112	32	28,6%	5 lat
	FIGO Ib	216	38	17,6%	
	FIGO II	91	38	41,8%	
	FIGO Ia-Ib	328	70	21,3%	
	FIGO Ia-II	419	108	25,8%	
Gottwald 2010 [21]	FIGO I	96	6	6,3%	5 lat
	FIGO II	18	5	27,8%	
	FIGO I-II	114	11	9,6%	

W publikacji Chmyłko 2010 [19] (rozdz. A.2.3.1) dla części pacjentek podano dane dotyczące występowania wznów nowotworowych w zależności od stadium zaawansowania choroby. Pacjentki, u których występował nawrót choroby, leczone były operacyjnie, operacyjnie z radioterapią lub wyłącznie radioterapią. Dane liczbowe pacjentek ze wznową w początkowym stadium zaawansowania (FIGO I-II) raka błony śluzowej trzonu macicy zostały przedstawione w poniżej tabeli (Tabela 93). Średni odsetek nawrotów wyniósł 5,7% w stopniu FIGO I oraz 21,9% w stopniu FIGO II.

Tabela 93.
Odsetek wznów nowotworowych po leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii – Chmyłko 2010 [19]

Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek ze wznową	Liczba pacjentek bez wznowy	Odsetek nawrotów
FIGO I	27	447	5,7%
FIGO II	25	89	21,9%
FIGO I-II	52	536	8,8%

A.2.3.3 RODZAJ STOSOWANEJ TERAPII

Dane zagraniczne

W odnalezionej publikacji Monk 2022 [27] zestawiono wyniki dla 2 169 pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium (FIGO III-IV w chwili diagnozy lub początkowe stadium zaawansowania w chwili diagnozy z późniejszym nawrotem) leczonych w USA w latach 2013-2020. Leczenie systemowe w I linii terapii po rozpoznaniu zaawansowanej/nawracającej choroby opierało się głównie na chemioterapii opartej na platynie, której poddanych zostało 93% pacjentek (Tabela 94).

Tabela 94.
Rodzaj stosowanej terapii w I linii leczenia systemowego – Monk 2022 [27]

Rodzaj terapii	Liczba pacjentek	Odsetek
Chemioterapia skojarzona oparta na platynie	1 779	82,0%
Chemioterapia w monoterapii oparta na platynie	172	7,9%
Chemioterapia oparta na platynie + terapia HER2*	62	2,9%
Łącznie chemioterapia w oparciu o platynę	2013	92,8%
Łączna liczba pacjentek	2169	100%

* receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*)

Dane polskie

Rodzaj stosowanej terapii w warunkach polskich odnaleziono jedynie w publikacji Więckowska 2015 [8] (rozdz. A.2.3.1). Na podstawie empirycznego modelu leczenia nowotworu trzonu macicy w Polsce w roku 2012 przedstawiono odsetki pacjentek leczonych z zastosowaniem chemioterapii w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby (Tabela 95). W publikacji nie przedstawiono, jaki rodzaj chemioterapii był stosowany u pacjentek. W analizie nie uwzględniono danych dla stopnia FIGO I i FIGO II z publikacji Więckowska 2015, ponieważ raportowane w publikacji odsetki odnosiły

się do pacjentek leczonych chemioterapią zaraz po diagnozie choroby – brak jest danych dotyczących odsetka pacjentek stosujących chemioterapię po nawrocie choroby.

Tabela 95.
Odsetek pacjentek nowo zdiagnozowanych leczonych z zastosowaniem chemioterapii – Więckowska 2015 [8]

Stadium zaawansowania	Liczba pacjentek (2012 r.)	Liczba pacjentek leczonych chemioterapią	Odsetek
FIGO I	1 263	0	0%
FIGO II	3 443	330	9,6%
FIGO III	923	311	33,7%
FIGO IV	757	469	62,0%
Łącznie FIGO III-IV	1680	780	46,4%

A.2.3.4 ODSETEK PACJENEK Z dMMR/MSI-H

Dane zagraniczne

W ramach przeszukania literatury odnaleziono publikację Makker 2022 [47], która prezentowała wyniki badania klinicznego III fazy KEYNOTE-775. Populację stanowili pacjenci z zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym nowotworem endometrium po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie. Do badania włączono 827 pacjentek z 21 krajów leczonych w latach 2018 – 2020. Wśród badanych 697 pacjentek stwierdzono chorobę z pMMR (ang. *MMR proficient*), natomiast u 130 pacjentek wykryto chorobę z dMMR, co stanowiło 16% badanej grupy (Tabela 97).

Publikacja Byron 2012 [52] badająca mutacje genów w raku endometrium również zestawiała dane pacjentek odnośnie niestabilności mikrosatelitarnej. Zbadano 466 próbek guzów pacjentek leczonych operacyjnie w latach 1991-2006 w USA. Obecność MSI stwierdzono u 34% biorących udział w badaniu (Tabela 96). Nie wyszczególniono u jakiego odsetka pacjentek wystąpiła wysoka niestabilność mikrosatelitarna.

Tabela 96.
Odsetek pacjentek z MSI – Byron 2012 [52]

Źródło	Populacja	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z MSI	Odsetek MSI
Byron 2012 [52]	ogólna	466	158	33,9%
	FIGO I-II	386	129	33,4%
	FIGO III-IV	80	29	36,3%

Częstość występowania MSI-H została raportowana z kolei w badaniach Lee 2020 [45] oraz CG Atlas 2013 [48] (rozdz. A.2.3.1).

W ramach badania Lee 2020 [45] analizowano 2 podgrupy pacjentek z rakiem endometrium – 515 pacjentek z badania The Cancer Genome Atlas (TCGA) PanCancer oraz 188 pacjentek z kohorty

MSK-IMPACT (Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC]). Dla łącznej liczby badanych z rakiem endometrium w publikacji Lee 2020, odsetek pacjentek z MSI-H wyniósł 26% (Tabela 98).

W ramach publikacji CG Atlas 2013 [48] przedstawiono dane The Cancer Genome Atlas Research Network dla 373 pacjentek z rakiem endometrium, zgodnie z którymi odsetek pacjentek z MSI-H wyniósł 34% (Tabela 98).

Najbardziej kompleksowym źródłem danych o częstości występowania dMMR/MSI-H wśród pacjentek z rakiem endometrium był przegląd systematyczny Lorenzi 2020 [12], zajmujący się epidemiologią nowotworów z dMMR i MSI-H. Na podstawie metaanalizy danych z 26 publikacji wyznaczono odsetek pacjentek z dMMR w populacji ogólnej raka endometrium, który wyniósł 25% (skumulowane dane dla 5 248 pacjentek z rakiem endometrium) (Tabela 97). Z kolei metaanaliza 27 publikacji wykazała, że odsetek pacjentek z MSI-H w populacji ogólnej raka endometrium wynosi 26% (skumulowane dane dla 6 813 pacjentek z rakiem endometrium) (Tabela 98). W przeglądzie oszacowano również częstość występowania MSI-H w początkowym (FIGO I-II) oraz zaawansowanym stadium (FIGO III-IV), który wyniósł odpowiednio 27% i 29%. Odsetki te są wyższe niż dla populacji ogólnej, ale warto jednak zaznaczyć, że w tym przypadku do metaanalizy zostało włączonych tylko kilka badań (4 dla stadium FIGO I-II oraz 3 dla stadium FIGO III-IV). Przegląd systematyczny Lorenzi 2020 [12] uznano zatem za główne źródło danych dotyczące występowania dMMR/MSI-H w populacji pacjentek z rakiem endometrium.

Tabela 97.
Odsetek pacjentek z dMMR – dane zagraniczne

Źródło	Stadium/populacja	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z dMMR	Odsetek dMMR
Makker 2022 [47]	Zaawansowane/nawrotowe	827	130	15,7%
Lorenzi 2020 [12]	Ogólna	5 248	1 302	24,8%

Tabela 98.
Odsetek pacjentek z MSI-H – dane zagraniczne

Źródło	Stadium/populacja	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z MSI-H	Odsetek MSI-H
Lee 2020 [45]	Ogólna	703	180	25,6%
CG Atlas 2013 [48]	Ogólna	373	127	34,0%
Lorenzi 2020 [12]	Ogólna	6 813	1 773	26,0%
	FIGO I-II	1 360	374	27,5%
	FIGO III-IV	109	32	29,4%

Dane poglądowe

Publikacja Bidziński 2011 [49] prezentuje poglądowy zakres występowania MSI z podziałem na typy raka endometrium: Typ I rak endometrioidalny (80% wśród raka endometrium) oraz typ II rak nie-

endometrioidny (20% wśród raka endometrium). Zgodnie z publikacją niestabilność mikrosatelitarna może występować u 20%–40% pacjentek z rakiem endometrium typu I i tylko u 0%–5% pacjentek z rakiem endometrium typu I I(Tabela 99).

Tabela 99.
Odsetek pacjentek z rakiem endometrium z MSI – dane polskie

Źródło	Typ I raka endometrium	Typ II raka endometrium
Bidziński 2011 [49]	20%-30%	0%-5%

W publikacji Wysocki 2019 [51] w części omawiającej raka trzonu macicy została zawarta informacja dotycząca dMMR. Zaraportowano, że zaburzenia naprawy niesparowanych zasad występują u około 15% chorych na zaawansowanego raka trzonu macicy (Tabela 100).

Tabela 100.
Odsetek pacjentek z rakiem trzonu macicy z dMMR – dane polskie

Źródło	Stadium	Odsetek dMMR
Wysocki 2019 [51]	Zaawansowane	15%

Dane polskie

W publikacji Konopka 2007 [50] przedstawiono wyniki badania obejmującego próbki 56 guzów endometrium i krwi obwodowej uzyskane od tych samych kobiet, które przeszły operację raka endometrium w latach 2002-2004 w Warszawie i we Wrocławiu. Częstość występowania MSI została określona na 32% w badanej grupie, czyli w tylu przypadków guz wykazywał niestabilność w co najmniej 2 z 9 markerów (Tabela 101). Nie wyszczególniono, u jakiego odsetka wystąpiła wysoka niestabilność mikrosatelitarna.

Tabela 101.
Odsetek pacjentek z rakiem endometrium z MSI – dane polskie

Źródło	Stadium/Typ	Liczba pacjentek w badaniu	Liczba pacjentek z MSI	Odsetek MSI
Konopka 2007 [50]	FIGO I-IV	56	18	32,1%



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

Lp.	Imię i nazwisko	Kryteria wstępu					Kryteria wyłączenia						
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	
1	[REDACTED]												
2	[REDACTED]												
3	[REDACTED]												
4	[REDACTED]												
5	[REDACTED]												
6	[REDACTED]												
7	[REDACTED]												
8	[REDACTED]												
9	[REDACTED]												
10	[REDACTED]												

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

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

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

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

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

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

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