



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Jemperli (dostarlimab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na raka endometrium
(ICD-10: C54)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.72.2022

Data ukończenia: 13 kwietnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o. o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o. o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: GSK Services Sp. z o. o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AIC	kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT, ALT	aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
APTT	czas kaolinowo – kefalinowy
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AspAT, AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
bd	brak danych
BGCS	British Gynaecological Cancer Society
BSC	najlepsza terapia standardowa (ang. <i>best standard of care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAR	karboplatyna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIS	cisplatyna
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DOS	dostarlimab
DOX	doksorubicyna
dMMR	upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>deficient mismatch repair</i>);
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
EBRT	radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. <i>external beam radiotherapy</i>);
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESP	European Society of Pathology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0</i>)

EQ-5D-VAS	wizualna skala analogowa prezentująca wynik europejskiego kwestionariusza oceniającego jakość życia chorych (ang. <i>European Quality of Life</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa, Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (fr. <i>Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique</i>)
FT3	wolna trijodotyronina
FT4	wolna tyroksyna
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GEICO	Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
HTH	hormonoterapia
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IFO	ifosfamid
IHC	metoda immunohistochemiczna
IPTW	odwrotne prawdopodobieństwo ważenia leczenia (ang. <i>inverse probability of Treatment weighting</i>)
IS	istotność statystyczna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301 z późn zm.)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MAIC	porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. <i>matchingadjusted indirect comparison</i>)
MSI-H	wysoka niestabilność mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność osób ogółem w grupie
n	liczba zdarzeń
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCRAS	National Cancer Registry Analysis System
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ONS	Oncology Nursing Society Congress
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAC	paklitaksel
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PLD	pegylowana liposomalna doksorubicyna
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości
PT	czas protrombinowy
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej;
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QD	raz dziennie
QLQ EN24	moduł kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dotyczący raka endometrium
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RWE	dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real-World Evidence</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RTM	rak trzonu macicy
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SGO	The Society of Gynecologic Oncology Annual-Meeting
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
ToT	czas trwania leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment related adverse event</i>)
TSH	hormon tyreotropowy
TTNT	czas do następnej terapii (ang. <i>time to next treatment</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania

wnioskodawca

wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	42
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	49
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	49

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
4.3.	Komentarz Agencji	50
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	60
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	61
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	68
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	69
5.4.	Komentarz Agencji.....	69
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	71
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	76
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	79
6.4.	Komentarz Agencji	80
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	82
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	83
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	84
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	87
11.	Kluczowe informacje i wnioski	88
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	92
13.	Źródła.....	93
14.	Załączniki.....	95

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 09.12.2022
PLR.4500.1745.2022.18.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Jemperli, dostarlimabum, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991449872
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- ██████████ – 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

Wnioskodawca

GSK Services Sp. z o. o.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.12.2022 r., znak PLR.4500.1745.2022.18.MKO (data wpływu do AOTMiT 09.12.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jemperli, dostarlimabum, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991449872

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

24.01.2023 r. MZ przekazał poprawioną treść programu lekowego do zlecenia. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.01.2023 r., znak OT.4231.72.2022.AS.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. MZ pismem z dnia 14.02.2023 r. znak: PLR.4500.1745.2022.24.ŁKU na wniosek GSK Services Sp. z o. o. z 8 lutego 2023 r. zawiesił postępowanie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Jemperli, dostarlimabum, do dnia 14.03.2023 r. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.03.2023 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTION], 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, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków marzec 2023 r.;
- [REDAKTION], 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, Analiza kliniczna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków marzec 2023 r.;
- [REDAKTION], 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, Analiza ekonomiczna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków marzec 2023 r.;
- [REDAKTION], 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, Analiza wpływu na budżet, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków marzec 2023 r.;
- [REDAKTION], 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, Analiza racjonalizacyjna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków marzec 2023 r.;
- Odpowiedź na pismo znak OT.4231.72.2022.AS.4 w sprawie niezgodności analiz przedłożonych we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych Jemperli, dostarlimabum.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Jemperli, dostarlimabum, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991449872																																					
Kod ATC	L01XC40 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.																																					
Substancja czynna	dostarlimab																																					
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”																																					
Dawkowanie	<p>Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów z doświadczeniem w leczeniu nowotworów. Status dMMR/MSI-H nowotworu należy ustalić z wykorzystaniem zwalidowanej metody diagnostycznej, takiej jak IHC, PCR lub NGS*. <u>Dawkowanie</u> 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. Schemat dawkowania</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td></td> <td colspan="4">500 mg co 3 tygodnie (1 cykl = 3 tygodnie)</td> <td style="background-color: #0056b3; color: white;"> </td> <td colspan="3">1000 mg co 6 tygodni do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności (1 cykl = 6 tygodni)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cykl</td> <td>Cykl 1.</td> <td>Cykl 2.</td> <td>Cykl 3.</td> <td>Cykl 4.</td> <td style="background-color: #0056b3; color: white;"> </td> <td>Cykl 5.</td> <td>Cykl 6.</td> <td>Cykl 7.</td> <td rowspan="2">Kontynuacja dawkowania co 6 tygodni</td> </tr> <tr> <td>Tydzień</td> <td>1.</td> <td>4.</td> <td>7.</td> <td>10.</td> <td style="background-color: #0056b3; color: white;"> </td> <td>13.</td> <td>19</td> <td>25.</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">3 tyg. pomiędzy cyklem 4. a 5.</p> <p>Podawanie dostarlimabu należy kontynuować według zalecanego schematu do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności. Modyfikacje dawkowania Nie zaleca się zmniejszania dawki. Może być konieczne odroczenie podania dawki lub odstawienie produktu leczniczego, w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w indywidualnych przypadkach.</p>										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.
	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.																														
Droga podania	Produkt Jemperli jest przeznaczony do podawania wyłącznie w postaci infuzji dożylniej. Produkt Jemperli należy podawać w postaci trwającej 30 minut infuzji dożylniej z zastosowaniem pompy infuzyjnej. Produktu leczniczego Jemperli nie wolno podawać w postaci jednorazowego wstrzyknięcia lub szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.																																					
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dostarlimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) izotypu IgG4, które wiąże się z receptorami PD-1 i hamuje interakcję polegającą na wiązaniu się ze swymi ligandami PD-L1 i PD-L2. Hamowanie odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1 prowadzi do hamowania czynności limfocytów T, takich jak proliferacja, produkcja cytokin i aktywność cytotoksyczna. Dostarlimab nasila odpowiedź ze strony limfocytów T, w tym przeciwnowotworowe reakcje immunologiczne, poprzez hamowanie wiązania ligandów PD-L1 i PD-L2 z receptorem PD-1. W badaniach na modelach myszy syngenicznego hamowanie czynności PD-1 prowadziło do zmniejszonego wzrostu nowotworów.																																					

*IHC – metoda immunohistochemiczna; PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy; NGS – sekwencjonowanie nowej generacji.

Źródło: ChPL Jemperli

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/21/1538/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2021 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Jemperli jest wskazany do stosowania 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.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć zaktualizowane wyniki uzyskane w Kohorcie A1 badania GARNET, obejmującej co najmniej 131 pacjentek z chorobą mierzalną, będących pod obserwacją przez co najmniej 12 miesięcy od uzyskania odpowiedzi. Raport z badania klinicznego należy przedłożyć do 31. grudnia 2022 r. • podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanego badania III fazy RUBY, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo dostarlimabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią i samej chemioterapii u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, u których nie zastosowano uprzednio ogólnego leczenia przeciwnowotworowego w chorobie nawracającej lub zaawansowanej. Raport z badania klinicznego należy przedłożyć do 31. grudnia 2022 r. <p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach.</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie uniijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>

Źródło: ChPL Jemperli

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia lekiem Jemperli była przedmiotem oceny Agencji w 2022 r¹. w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI1). Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości² nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku lek Jemperli został zarekomendowany przez Radę Przejrzystości do uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w trzeciej kolejności (kategoria B) we wskazaniu nawrotowy lub zaawansowany rak 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, w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek.

Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu TLI w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami: istotność schorzenia, zaspokojenie potrzeby zdrowotnej, siła wnioskowanej interwencji (uwzględniającej jej skuteczność i bezpieczeństwo w rozpatrywanym wskazaniu), istotność najważniejszego punktu końcowego i jakość dostępnych dowodów naukowych. Rada Przejrzystości przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/opracowanie.pdf

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3 Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] – opakowanie 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” [redacted]
[redacted]	[redacted]

	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla technologii lekowej Jemperli obejmuje stosowanie leku 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.

Wskazanie wnioskowane jest zgodne z zarejestrowanym i zostało dodatkowo zawężone poprzez kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 4.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Jemperli będzie on dostępny dla pacjentek bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem technologia lekowa Jemperli ma być refundowana w ramach nowej grupy limitowej. W uzasadnieniu utworzenia nowej grupy limitowej wnioskodawca wskazuje, że *obecnie dostarlimab nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu. 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 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.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C54 Nowotwór złośliwy trzonu macicy

Rak endometrium (ICD-10: C54), zwany również rakiem błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyściełającej macicę. Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania raka, ze względu na procent utkania łitego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczolowo (tworzącego cewki) tj.:

- rak wysoko zróżnicowany G1: <5% utkania części łitej (najlepiej rokujący);
- rak średnio zróżnicowany G2: 6–50% utkania części łitej;
- rak nisko zróżnicowany G3: >50% utkania części łitej (najgorzej rokujący).

Źródło: Opracowanie analityczne AOTMiT nr: WS.4220.3.2021, Data ukończenia: 14 lipca 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/047/RPT/WS%204220%203%202021%20RAPORT_model_prewencji_now_dziedzicznych_REOPTR.pdf

Tabela 5. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO (2009 r.)

I	Rak ściśle ograniczony do trzonu macicy
---	---

IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje <50%mięśniówki
IB	Naciek obejmuje ≥50% mięśniówki
II	Rak nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
III	Rak zaawansowany miejscowo: naciekanie przyległych struktur do macicy (T3) lub zajęcie regionalnych węzłów chłonnych (N1)
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki (T3A)
IIIB	Rak nacieka pochwę i/lub przymacicza i/lub narządy miednicy: jelito, pęcherz moczowy bez zajęcia śluzówki (T3B)
IIIC	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N1)
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajęтыми lub nie węzłami chłonnymi miednicy
IV	Naciek śluzówki pęcherza moczowego i/lub odbytnicy (T4) i/lub przerzuty odległe (M1) i/lub zajęcie poza-regionalnych węzłów chłonnych (N2)
IVA	Naciek śluzówki pęcherza moczowego i/lub odbytnicy (T4)
IVB	Przerzuty odległe / poza miednicę / M1 i/lub do poza-regionalnych węzłów chłonnych (N2)

Źródło: PTGO 2023

Obraz kliniczny

Najczęstszymi objawami raka trzonu macicy są nietypowe krwawienia z pochwy. Częste objawy, początkowo niewielkie, z tendencją do nasilania się, to:

- nietypowe plamienia lub upławy;
- ból lub trudności podczas oddawania moczu;
- ból podczas współżycia płciowego;
- ból w podbrzuszu.

Mając powyższe na uwadze, zaleca się regularne uczestnictwo w badaniach cytologicznych (co najmniej raz na trzy lata). Badanie to pozwala rozpoznać przede wszystkim stany przednowotworowe, które mogą prowadzić do raka, natomiast obecnie najlepszą metodą wykrywania wczesnych postaci raka i zmian przedrakowych stanowi test HRHPV³.

Etiologia

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka błony śluzowej trzonu macicy należą:

- otyłość i nadwaga (często jako komponenty zespołu metabolicznego);
- nierództwo;
- niepłodność (w tym na podłożu zespołu policystycznych jajników);
- cukrzyca;
- wczesne rozpoczęcie miesiączkowania;
- późna menopauza;
- stosowanie hormonalnej terapii zastępczej;
- nowotwory produkujące estrogeny oraz przyjmowanie tamoksyfenu u kobiet w wieku pomenopauzalnym;
- nadmierny rozrost endometrium (hiperplazja);

³ wykrywanie DNA 12 typów wysokonkogennych wirusa HPV

- przebyta radioterapia okolicy miednicy;
- występowanie w rodzinie dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością (zespół Lyncha).

Warto dodać, że u wielu kobiet, które chorują na raka trzonu macicy, nie występuje żaden z czynników ryzyka, a spora liczba kobiet, u których występują czynniki ryzyka nie zachoruje.

Istnieją również czynniki, które mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia raka endometrium, takie jak:

- wczesna menopauza i późna menarche;
- wcześniejsze ciąże;
- aktywność fizyczna;
- właściwa dieta z dużą ilością owoców i warzyw;
- przyjmowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej.

Rokowanie

Rokowanie u chorych na nowotwory endometrium zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania, typu histologicznego oraz stopnia zróżnicowania guza. Innymi czynnikami prognostycznymi są głębokość naciekania miometrium oraz inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (LVSI, ang. lymphovascular space invasion). Wyniki leczenia pacjentek z rakiem endometrium są dobre, co najczęściej jest związane z występującym typem endometrioidalnym oraz strukturą stopnia zaawansowania. Chore z rozpoznanym typem I nowotworu mają lepsze rokowanie. Ważne jest też zróżnicowanie nowotworu: bardziej zróżnicowane lepiej rokują. Podobnie jest ze stanem receptorowym raka endometrium: obecność receptorów, zarówno estrogeny, jak i progesteronu jest korzystnym czynnikiem prognostycznym

Źródło: APD Jemperli

Z powodu wczesnych objawów powodowanych przez raka endometrium większość przypadków choroby wykrywa się wcześnie i szanse wyleczenia są duże, sięgając 80–90% przeżyć 5-letnich. W przypadku zaawansowanych postaci choroby rokowanie jest gorsze i udaje się wyleczyć 30–50% chorych.

Źródło: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/99421,rak-endometrium>

W przypadku około 75% wszystkich nawrotów występują objawy kliniczne, natomiast 25% nawrotów jest bezobjawowych. Brak obecności objawów choroby nie przekłada się na lepsze rokowanie w odniesieniu do przeżycia całkowitego ani przeżycia wolnego od nawrotów. Większość nawrotów raka endometrium (65–85%) rozpoznaje się w ciągu 3 lat od momentu zastosowania leczenia, a 40% nawrotów ma charakter miejscowy.

Źródło: APD Jemperli

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano 3 opinie eksperckie: od prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej, prof. dr hab. n. med. Kazimierza Pityńskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie ginekologii onkologicznej oraz dr hab. n. med. Grzegorza Panka, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie ginekologii onkologicznej.

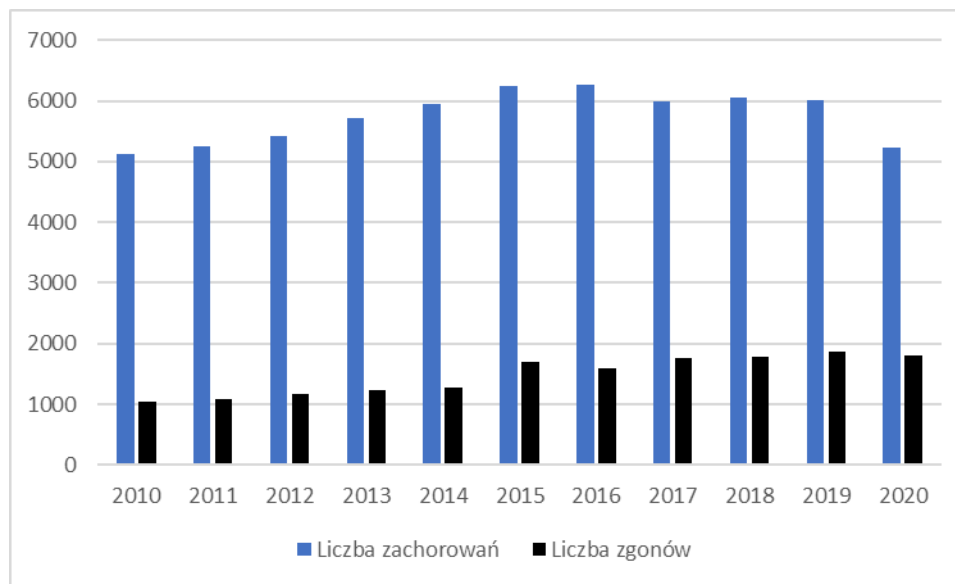
Tabela 6 Dane epidemiologiczne na podstawie opinii eksperckich

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej			Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej			Dr hab. n. med. Grzegorz Panek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej		
	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dorośle pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium	ok. 30% czyli ok. 1560	5 238	ok. 20% czyli ok. 350 rocznie	Brak danych	ok. 1 700	-	-	5 600	30%
Dorośle pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H	ok. 400	ok. 300	-		ok. 650	-	ok. 3000	1 000	30%
Dorośle pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę	ok. 300	ok. 250	-		ok. 350	-	1 000	1 000	-
Pacjentki spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10 C54)”	ok. 300	ok. 250	-		ok. 250	-	j.w.	j.w.	-
Źródło	Oszacowania własne, KRN			Oszacowania własne, dane literaturowe			KRN, częstość nowotworu zaawansowanego miejscowo i nawrotowego z dodatnim wynikiem MMR, odsetek niepowodzeń leczenia RTM		

Liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do projektu programu lekowego wskazana przez ekspertów, wynosi ok. 250-350 pacjentek.

Dane epidemiologiczne

Zgodnie z danymi KRN w 2020 r. odnotowano 5 238 zachorowań oraz 1 811 zgonów na nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54).



Rysunek 1 Liczba zachorowań i zgonów na rak endometrium (ICD-10: C54) w latach 2010–2020 – opracowanie własne na podstawie danych KRN

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentek (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami) wyniosła 43 556 pacjentek w 2018 r., 44 993 w 2019 r., 41 228 w 2020 r., 42 595 w 2021 r. i 32 753 w 2022 roku (dane za I półrocze). W latach 2018-2022 (dane za I półrocze) u 159 pacjentek z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 zrefundowano badania genetyczne rozliczone w ramach świadczenia: *zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych*, a u 113 w ramach świadczenia: *złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych*.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentek w latach 2018-2021 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 7 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentek z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami)

Rok	Populacja pacjentek		
	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami), u których zrefundowano badania genetyczne rozliczone w ramach:	
		złożonych badań genetycznych w chorobach nowotworowych [^]	zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych ^{^^}
2018	43 556	1	2
2019	44 993	4	9
2020	41 228	-	13
2021	42 595	61	59
2022*	32 753	47	76

* dane za I półrocze 2022 r.

[^] kod świadczenia: 5.53.01.0005002⁴

^{^^} kod świadczenia: 5.53.01.0005003⁴

⁴ Zgodnie z zarządzeniem nr 10/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

Liczba pacjentek z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami) zgodnie z danymi NFZ w 2022 r. (dane za I półrocze), u których zrefundowano w ramach chemioterapii karboplatynę wyniosła 1 509, u 197 pacjentek zrefundowano cisplatynę, u 184 doksorubicynę oraz u 1 390 paklitaksel.

W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o dane NFZ, liczbę pacjentek, u których w latach 2018-2022 (dane za I półrocze) zastosowano substancje czynne refundowane w ramach chemioterapii: karboplatynę, cisplatynę, doksorubicynę i paklitaksel – wskazane przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Tabela 8 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentek z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 (wraz z podkodami)

Rok	2018	2019	2020	2021	2022*
karboplatyna	1 926	2 058	2 048	2 208	1 509
cisplatyna	331	367	333	316	197
doksorubicyna	376	389	372	348	184
paklitaksel	1 836	1 976	1 928	2 038	1 390

* dane za I półrocze 2022 r.

Zgodnie z otrzymanymi danymi NFZ w 2022 roku (dane za I półrocze) pięć pacjentek z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C.54 leczonych było ramach RDTL. W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych zrefundowano dostarlimab u trzech pacjentek oraz pembrolizumab + lenwatynib u dwóch pacjentek w 2022 r. (dane za I półrocze). Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 9. Liczba pacjentek leczonych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w zależności od stosowanej substancji czynnej z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C54 w latach 2021-2022

Substancja czynna	2021	2022*
Substancje czynne refundowane w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych		
dostarlimab	1	3
pembrolizumab + lenwatynib	-	2
lenwatynib	1	2
pembrolizumab	-	1
docetaksel	1	-
Liczba pacjentek łącznie leczonych w ramach RDTL	3	5

* dane za I-III kwartał 2022 r.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 6.04.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentek z opornym na leczenie/nawrotowym rakiem endometrium. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
 - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>),
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
 - Medical Scientific Advisory Group (MSAG) (<https://myeloma.org.au/>),
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
 - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>),
 - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
 - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>),
 - New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search),
 - Mayo Stratification (<https://www.mayocliniclabs.com/>),
 - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2020-2023, ze względu na fakt, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu Jemperli zostało wydane w 2021 r.

Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym lub opornym rakiem endometrium: Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej z 2023 r. (PTGO), National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN), European Society of Gynaecological Oncology - European Society for Radiotherapy and Oncology - European Society of Pathology z 2021 r. (ESGO - ESTRO - ESP), Spanish Society of Medical Oncology - Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer z 2022 r. (SEOM-GEICO), European Society for Medical Oncology z 2022 r. (ESMO) oraz British Gynaecological Cancer Society z 2021 r. (BGCS).

Wnioskowany lek (dostarlimab) wymieniany jest przez większość odnalezionych wytycznych u pacjentek z nawrotowym, zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) - PTGO 2023, NCCN 2023, SEOM-GEICO 2022, ESMO 2022).

PTGO 2023 wskazuje, że u chorych z niedoszczętnie zoperowanym rakiem zaawansowanym miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozsianym (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie (min. 1 cykl) doszło do progresji, leczeniem z wyboru jest immunoterapia. Pacjentki z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) mogą być leczone inhibitorami PD-1 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub kombinacją inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatynibem. Ze względu na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia obserwowany w terapii kombo: pembrolizumab + lenwatynib, monoterapia inhibitorami PD-1 jest opcją preferowaną w tej grupie chorych.

NCCN 2023 wskazuje, że w przypadku drugiej lub kolejnej linii leczenia można zastosować inne schematy chemioterapii, a w określonych okolicznościach m.in. dostarlimab w przypadku guzów dMMR/MSI-H. Także według SEOM-GEICO 2022 dostarlimab lub pembrolizumab mogą być zastosowane jako leczenie drugiego rzutu w przypadku raków z dMMR.

Zgodnie z ESMO 2022 po podaniu platyny w przypadku niepowodzenia leczenia u pacjentów z MSI-H/dMMR można rozważyć monoterapię ICB (blokade punktów kontrolnych układu odpornościowego). ESMO 2022 wskazuje także, że dla tego wskazania zatwierdzono ostatnio również dostarlimab.

Wytyczne BGCS 2021 rekomendują, iż u pacjentów, u których nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania karboplatyny i paklitakselu, można rozważyć dalszą chemioterapię opartą na związkach platyny, natomiast w przypadku pacjentów, u których nawrót nastąpił w ciągu mniej niż 6 miesięcy po zastosowaniu karboplatyny i paklitakselu, nie ma leczenia, które można by uznać za standardowe. Pacjentom wymagającym leczenia ogólnoustrojowego drugiego rzutu w przypadku nowotworu z dMMR, POLE lub z dużym obciążeniem mutacją należy zaproponować inhibitory PD-1/PD-L1. BGCS 2021 nie wymieniają konkretnych inhibitorów PD-1/PD-L1, ale zaznaczają, iż np. stosowanie dostarlimabu (badanie GARNET) pozwoliło uzyskać 42% odsetek obiektywnych odpowiedzi u 71 pacjentów.

Według ESGO-ESTRO-ESP 2021 nie ma standardu postępowania w przypadku chemioterapii drugiego rzutu. Za najbardziej aktywne terapie uważa się doksorubicynę i paklitaksel, a u pacjentów z długim odstępem po leczeniu platyną można rozważyć ponowne wprowadzenie platyny. Wytyczne wskazują także na immunoterapię opartą na przeciwciałach anty-PD1 (pembrolizumab) w leczeniu drugiego rzutu raków z MSI/MMRd lub połączenie pembrolizumabu i lenwatynibu w leczeniu drugiego rzutu raków stabilnych mikrosatelitarnie oraz udział w badaniu klinicznym. ESGO-ESTRO-ESP 2021 nie wymienia dostarlimabu wśród wskazanych inhibitorów PD-L1.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>PTGO 2023 (Polska) Konflikt interesów: przedstawiono informacje Źródło finansowania: brak finansowania ze środków zewnętrznych</p>	<p><u>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dot. diagnostyki i leczenia raka endometrium u kobiet dorosłych</u></p> <p>Wytyczne wskazują, że molekularne pdptypy raka endometrium (POLE, dMMR/MSI-H, TP53-mutated (abn) i TP53wt-NSMP), różniące się między sobą profilem mutacji, immunogennością i prognozą (siła dowodu IVA) wymagają odmiennego postępowania terapeutycznego (siła dowodu IVD, V, V).</p> <p>Leczenie</p> <p>Rak zaawansowany miejscowo z chorobą resztkową po leczeniu operacyjnym (zoperowane niedoszczętnie FIGO III-IVA), choroba przerzutowa (uwaga: M1-FIGO IVB: obecność przerzutów poza miednicą lub w pozaregionalnym węzle chłonny), nawrót choroby.</p> <p>Metodą z wyboru pozostaje leczenie systemowe (±radioterapia) (siła dowodu IIIA, IIIA, IIA, IID, IIA IID i IID), kategoria zalecenia 1.</p> <p>Rodzaj terapii należy dobierać indywidualnie uwzględniając typ histologiczny, status receptorowy i/lub profil molekularny.</p> <p>Warianty leczenia systemowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> Hormonoterapia: progestageny (octan megestrolu lub medroksyprogesteron), które można stosować naprzemiennie z tamoksifenem (u pacjentek z rakiem endometroidnym typu low-grade) Chemioterapia I linii leczenia: karboplatyna + paklitaksel (u pacjentek z rakiem endometroidnym typu <i>high-grade</i> oraz w rakach nieendometroidnych (surowicy, jasnokomórkowy, mięsakorak). Trastuzumab z chemioterapią w raku surowicznym (u pacjentek z zaawansowanym/rozszianym lub nawrotowym rakiem surowicznym HER2-dodatnim) Chemioterapia w drugiej linii leczenia: immunoterapia (pembrolizumab plus lenwatynib); chemioterapia wyłącznie w nawrocie mięsakoraka. W pozostałych typach histologicznych stosowanie chemioterapii (paklitaksel lub doksorubicyna) może mieć miejsce tylko w uzasadnionych klinicznie sytuacjach lub ograniczeniach w dostępności do immunoterapii. Immunoterapia: w całej populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium niezależnie od statusu MMR/MSI, zastosowanie kombinacji inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów (lenwatyn b) było korzystniejsze od chemioterapii. U chorych z zoperowanym niedoszczętnie rakiem zaawansowanym miejscowo (FIGO III-IVA, R2) lub rakiem rozszianym (FIGO IVB) lub z nieresekcyjnym nawrotem choroby, u których po chemioterapii opartej na platynie (min 1 cykl) doszło do progresji, leczeniem z wyboru jest immunoterapia (siła dowodu IIA, IIC i IID), kategoria zalecenia 1). Pacjentki z upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) mogą być leczone inhibitorami PD-1

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(dostarlimab lub pembrolizumab) lub kombinacją inh bitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatyn bem (kategoria zalecenia 1). Ze względu na wysoki odsetek dyskontynuacji leczenia obserwowany w terapii kombo: pembrolizumab + lenwatynib, monoterapia inhibitorami PD-1 jest opcją preferowaną w tej grupie chorych (opinia ekspertów – siła dowodu V), kategoria zalecenia 2B. W grupie chorych z prawidłowym mechanizmem naprawy niesparowanych zasad - pMMR, leczeniem z wyboru jest kombinacja inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatynibem (siła dowodu IIA) kategoria zalecenia 1.</p> <p><u>Siła dowodów (wg PTGO)</u></p> <p>Kategoria 1: siła dowodu I lub II (jednomyślność Zespołu PTGO)*</p> <p>Kategoria 2A: siła dowodu III (jednomyślność Zespołu PTGO) *</p> <p>Kategoria 2B: siła dowodu IV lub V (jednomyślność Zespołu PTGO) *lub siła dowodu III (brak jednomyślności Zespołu PTGO) *</p> <p>Kategoria 3: każda siła dowodu, gdy zespół PTGO uważa, że procedura warunkowo może być zastosowana, ale nie jest właściwa (jednomyślność)*</p> <p>*jednomyślność= >85% członków zespołu na TAK.</p> <p>Klasyfikacja doniesień naukowych: wg AOTMiT</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 2023 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Rekomendacje posiadają kat. 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <ol style="list-style-type: none"> Przerzuty izolowane: do rozważania resekcja i/lub EBRT lub terapia ablacyjna, do rozważenia leczenie systemowe (kat 2B) → nie poddające się leczeniu lub dalsza wznowa: leczenie jak w przerzutach rozsianych; Przerzuty rozsiane: leczenie systemowe +/- paliatywna EBRT → w przypadku progresji – BSC (leczenie paliatywne). <p>Terapia systemowa (wznowa)</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwsza linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> schematy preferowane: karboplatyna/paklitaksel (kat. 1 dla mięsakoraka), karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (wznowa HER2-pozytywnego raka surowiczego), karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab przy HER2-dodatnim mięsakoraku. pozostałe rekomendowane schematy: karboplatyna/docetaksel, kaboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab, w określonych okolicznościach: po wcześniejszej terapii systemowej (lenwatyn b/pembrolizumab - kategoria 1) w przypadku guzów z pMMR I lub pembrolizumab (kategoria 1) w przypadku guzów z wysokim obciążeniem mutacją lub MSI-H/dMMRI. druga lub kolejna linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> inne rekomendowane schematy: cisplatyna/doksorubicyna; cisplatyna/doksorubicyna/paklitaksel; cisplatyna; karboplatyna, doksorubicyna; paklitaksel, paklitaksel związany z albuminami; topotekan; bewacyzumabu; temsirolimus; kabozatynib; docetaksel; ifosfamid (mięsakorak); ifosfamid/paklitaksel (mięsakorak); cisplatyna/ifosfamid (mięsakorak); w określonych okolicznościach (ukierunkowane, po wcześniejszej terapii systemowej): lenwatynib/pembrolizumab (kategoria 1) przypadku pMMR; pembrolizumab (kategoria 1) w przypadku guzów z wysokim obciążeniem mutacją lub MSI-H/dMMRI; dostarlimab w przypadku guzów dMMR/MSI-H (kategoria 1); larotrektytib lub entrektytib z fuzją genu NTRK; awelumab/niwolumab w przypadku dMMR/MSI-H. hormonoterapia nawracającego lub przerzutowego raka endometrium: <ul style="list-style-type: none"> preferowane: octan megestrolu/tamoksyfen (naprzemiennie) lub ewerolimus/letrozol; inne rekomendowane: octan medroksyprogesteronu/tamoksyfen (naprzemiennie); progestageny (octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu); inhibitory aromatazy; tamoksifen, fulwestrant. <p>Siła i jakość zaleceń:</p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>3 – rekomendacja oparta o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p>
<p>ESGO - ESTRO - ESP 2021 Europa</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p>Źródło finansowania:</p>	<p>Leczenie systemowe w przypadku nawrotu choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia hormonalna jest preferowaną terapią systemową pierwszego rzutu u pacjentów z nowotworami o niskim stopniu złośliwości (low-grade) bez szybko postępującej choroby. (II, A) Zaleca się stosowanie progestagenów (octan medroksyprogesteronu i octan megestrolu). (III, A) Alternatywne możliwości terapii hormonalnej obejmują inh bitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant. (III, C) Standardową chemioterapią jest karboplatyna AUC 5–6 + paklitaksel co 21 dni przez sześć cykli. (I, A) Nie ma standardu postępowania w przypadku chemioterapii drugiego rzutu. Za najbardziej aktywne terapie uważa się doksorubicynę i paklitaksel. (IV, C) U pacjentów z długim odstępem po leczeniu platyną można rozważyć ponowne wprowadzenie platyny. (IV, C)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
środku własne	<p>- Immunoterapia oparta na przeciwciałach anti-PD1 z użyciem pembrolizumabu może być rozważona w leczeniu drugiego rzutu raków MSI/dMMR. Połączenie pembrolizumabu i lenwatynibu można rozważyć w leczeniu drugiego rzutu raków stabilnych mikrosatelitarnie (III, B). Udział w badaniu klinicznym należy zaoferować wszystkim pacjentom z chorobą nawrotową. (V, B)</p> <p>Poziomy dowodów</p> <p>I Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania z grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.</p> <p>II Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność.</p> <p>III Prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p>Stopnie zaleceń</p> <p>A Silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane</p> <p>B Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</p> <p>C Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalnie</p> <p>D Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynkowi, generalnie nie zalecane</p> <p>E Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane</p>
<p>SEOM-GEICO 2022 (Hiszpania)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Leczenie choroby przerzutowej lub nawracającej:</p> <p>U pacjentów z chorobą nawracającą nieoperacyjną lub przerzutową chemioterapia i hormonoterapia są opcjami terapeutycznymi. Zdecydowanie zaleca się udział w badaniach klinicznych [V,B].</p> <p>Hormonoterapia</p> <p>Terapia hormonalna może być odpowiednią alternatywą terapeutyczną dla pacjentów z rakiem o niskim stopniu złośliwości, dodatnim receptorem hormonalnym, bez szybko postępującej choroby przerzutowej [II,A]. Leczeniem z wyboru są progestageny (octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu) lub progestageny naprzemiennie z tamoksyfenem [III,A].</p> <p>W przypadku bardziej agresywnych chorób leczeniem z wyboru jest chemioterapia. Standardowa chemioterapia zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium to połączenie karboplatyny z paklitaksellem [I, A]. U pacjentów z późnym nawrotem choroby (tj. ponad 6 miesięcy po ostatniej płatyńi), korzystna może być ponowna chemioterapia [V, C].</p> <p>Immunoterapia</p> <p>Połączenie pembrolizumabu i lenwatynibu powinno być brane pod uwagę w leczeniu drugiego rzutu raka endometrium [I,A], szczególnie w przypadku guzów wykazujących dobrą odporność na MMR, podczas gdy dostarlimab lub pembrolizumab można również rozważyć jako leczenie drugiego rzutu w przypadku dMMR [II,B].</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>A: Zalecenie poparte zarówno mocnymi dowodami na skuteczność, jak i znaczną korzyścią kliniczną. Lek powinien być zawsze oferowany.</p> <p>B: Zalecenie poparte umiarkowanymi dowodami na skuteczność — lub silnym dowodem na skuteczność, ale jedynie ograniczoną korzyścią kliniczną. Lek ogólnie powinien być oferowany.</p> <p>C: Dowody na skuteczność są niewystarczające, aby poprzeć zalecenie za lub przeciw użyciu lub dowody na skuteczność mogą nie przeważać niepożądanych konsekwencji (np. toksyczności leków, interakcji leków) lub kosztu chemioprotektyki lub metod alternatywnych. Lek opcjonalny.</p> <p>D: Umiarkowane dowody świadczące o braku skuteczności lub działaniach niepożądanych przemawiają za odradzeniem stosowania. Generalnie lek nie powinien być oferowany.</p> <p>E: Zalecenie niestosowania poparte dobrymi dowodami świadczącymi o braku skuteczności lub działaniach niepożądanych. Lek nigdy nie powinien być oferowany.</p> <p>Jakość dowodów</p> <p>I: Dowody z co najmniej 1 poprawnie przeprowadzonego RCT</p> <p>II: Dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kontrolowanych (preferowane z > 1 ośrodka) lub z wielu ciągów czasowych lub znaczących wyników z eksperymentów niekontrolowanych</p> <p>III: Dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów oparte na doświadczeniu klinicznym, opracowaniach opisowych, raportach komisji eksperckich.</p>
ESMO 2022 (Europa)	<p>Standardowym leczeniem pierwszego rzutu jest chemioterapia karboplatyną + paklitaksel co 21 dni przez 6 cykli [I, A]. Hormonoterapię można uznać za pierwszą linię leczenia systemowego pacjentów z rakiem endometroidnym typu low-grade [III, A]. Zaleca się hormonoterapię progestagenami (octan medroksyprogesteronu i octan megestrolu) [II,</p>

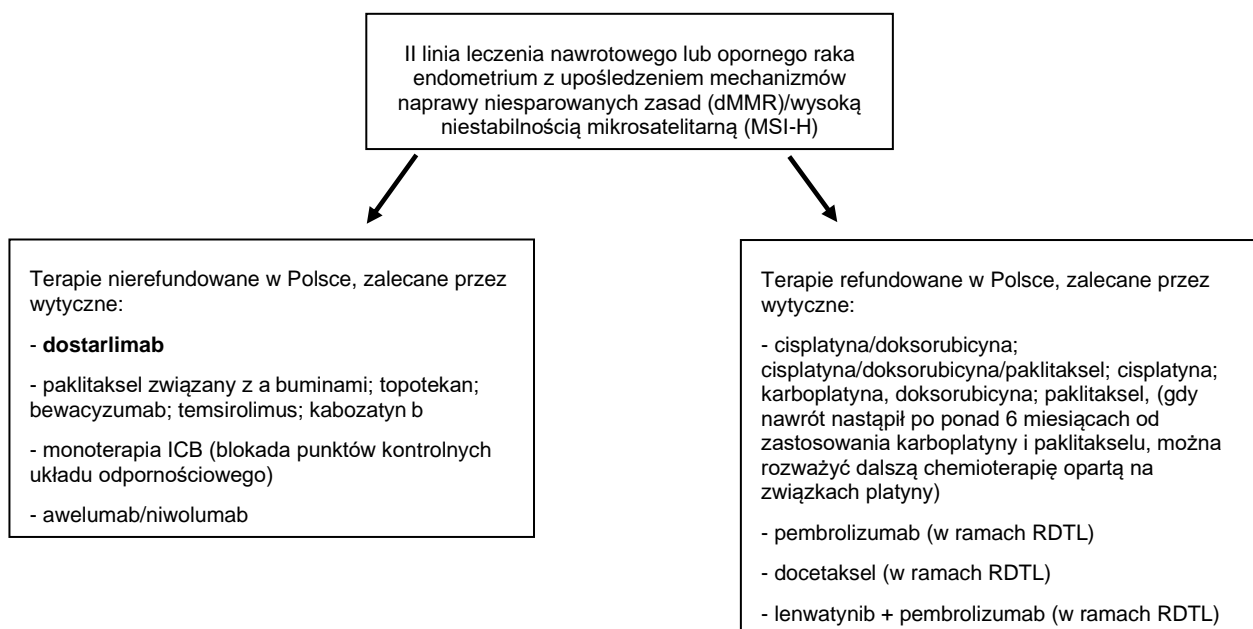
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p>Źródło finansowania: brak finansowania ze środków zewnętrznych</p>	<p>A]. Inne opcje hormonoterapii obejmują inh bitory aromatazy, tamoksyfen i fulwestrant [III, C]. Brak standardu opieki w przypadku chemioterapii drugiej linii. Doksorubicyna i cotygodniowy paklitaksel są uważane za najbardziej aktywne terapie aktywne [IV, C]. Po podaniu platyny w przypadku niepowodzenia leczenia u pacjentów z MSI-H/dMMR można rozważyć monoterapię ICB (blokade punktów kontrolnych układu odpornościowego) [III, B]. Dostarlimab został ostatnio zatwierdzony zarówno przez EMA i FDA dla tego wskazania [III, B]. Pembrolizumab jest zatwierdzony przez FDA do leczenia guzów litych z wysokim obciążeniem mutacją, które uległy progresji po wcześniejszej terapii [III, B]. Pembrolizumab + lenwatynib zostały zatwierdzone przez EMA u pacjentów, u których nie powiodło się poprzednie leczenie oparte na platynie i którzy nie są kandydatami do zabiegu leczniczego lub radioterapii. Zatwierdzenie przez FDA dotyczy pacjentów z rakiem endometrium, u których występują nowotwory nie dMMR/MSI-H [I, A].</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>I – Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</p> <p>II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością</p> <p>Kategorie rekomendacji:</p> <p>A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja</p> <p>B – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna</p>
<p>BGCS 2021 (Wielka Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Choroba nawrotowa z przerzutami</p> <p>U pacjentów z wieloogniskowymi nawrotami w obrębie otrzewnej i/lub jamy brzusznej należy rozważyć paliatywne leczenie systemowe, a najlepiej skierować ich do zespołu opieki paliatywnej w celu uzyskania pomocy w opanowaniu objawów wraz z aktywnym leczeniem.</p> <p>Systemowa terapia przeciwnowotworowa pierwszego rzutu</p> <p>Pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią, u których doszło do nawrotu choroby ogólnoustrojowej, lub u których nastąpił nawrót choroby po ponad 6 miesiącach od otrzymania chemioterapii adjuwantowej, powinni rozważyć chemioterapię karboplatiną i paklitakselem. (A)</p> <p>Terapia drugiego rzutu i inne opcje leczenia systemowego</p> <p>U pacjentów, u których nawrót nastąpił po ponad 6 miesiącach od zastosowania karboplatyny i paklitakselu, można rozważyć dalszą chemioterapię opartą na związkach platyny. [C]</p> <p>W przypadku pacjentów, u których nawrót nastąpił w ciągu mniej niż 6 miesięcy po zastosowaniu karboplatyny i paklitakselu, nie ma leczenia, które można by uznać za standardowe. (D)</p> <p>Pacjentom wymagającym leczenia ogólnoustrojowego drugiego rzutu należy zaproponować inhibitory PD-1/PD-L1, w przypadku nowotworu z dMMR, POLE lub z dużym obciążeniem mutacyjnym guza. (B)</p> <p>Hormonoterapia</p> <p>Terapia hormonalna może być leczeniem pierwszego rzutu u osób z chorobą o niskim stopniu złośliwości, dodatnim receptorem hormonalnym. Wybrane przypadki z długim okresem wolnym od choroby, dobrze zróżnicowanymi guzami, przerzutami tylko do płuc i wysoką ekspresją receptora progesteronowego w guzie mogą być kandydatami do pierwotnej terapii hormonalnej. (Klasa C)</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>1++: Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badań RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego.</p> <p>1+: Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego.</p> <p>1-: Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego.</p> <p>2++: Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz wysokie prawdopodobieństwo, że związek jest przyczynowy</p> <p>2+: Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy.</p> <p>2-: Badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz znaczne ryzyko, że związek nie jest przyczynowy.</p> <p>3: Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków</p> <p>4: Opinia ekspertów</p> <p>Stopień rekomendacji:</p> <p>A: Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie z randomizacją ocenione jako 1++ i bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentów lub przegląd systematyczny badań RCT lub zbioru badań ocenionych jako 1+ bezpośrednio odnoszących się do populacji pacjentów i wykazujący spójność wyników.</p> <p>B: Dowody z badań z poziomem 2++ bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentów lub ekstrapolowane z badań poziomu 1.</p> <p>C: Dowody z badań na poziomie 2+ bezpośrednio odnoszące się do populacji pacjentów lub ekstrapolowane dowody</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	z badań ocenionych jako 2++. D: Dowody z badań poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+.

BGCS - British Gynaecological Cancer Society; BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care); dMMR - zaburzenia w genach odpowiadających za naprawę DNA (ang. deficiencies in DNA mismatch repair); EBRT – radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. external beam radiotherapy); ESGO - European Society of Gynaecological Oncology; ESMO - European Society for Medical Oncology; ESP - European Society of Pathology; ESTRO - European Society for Radiotherapy and Oncology; FIGO – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa, Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (fr. Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique); GEICO - Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer; MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite instability-high); NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PTGO – Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; SEOM - Spanish Society of Medical Oncology

Na poniższym diagramie zaprezentowano ścieżkę postępowania u pacjentek dorosłych w ramach II linii leczenia nawrotowego lub opornego raka endometrium opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych oraz aktualnego obwieszczenia MZ⁵ dot. finansowanych terapii w tym wskazaniu. Na diagramie znajdują się terapie, które są refundowane w Polsce na dzień 1 marca 2023 r. Przedstawiono również umiejscowienie wnioskowanej terapii.

Rysunek 2. Postępowanie w przypadku II linii leczenia nawrotowego lub opornego raka endometrium z uwzględnieniem umiejscowienia wnioskowanej terapii



3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. W ramach prac otrzymano 3 opinie eksperckie od prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej, prof. dr hab. n. med. Kazimierza Pityńskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie ginekologii onkologicznej oraz dr hab. n. med. Grzegorza Panka, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie ginekologii onkologicznej. Otrzymano także stanowisko organizacji pacjenckiej, przekazane przez p. Annę Kupiecką, Prezes Zarządu Fundacji OnkoCafe. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

⁵ 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. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 14). <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie>

Tabela 11. Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Dr hab. n. med. Grzegorz Panek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Leczenie zarówno chemioterapią, jak i hormonoterapią ma skuteczność nie większą niż 20% i stosunkowo znacząca toksyczność w przypadku chemioterapii.	Niska skuteczność dostępnego leczenia.	Ograniczona skuteczność terapeutyczna - nawrotowy rak trzonu macicy przeżycie 1 rok < 70% leczonych.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Ośrodki, które powinny dysponować programem, powinny być w systemie SOLO III. Prowadzenie immunoterapii wymaga bardzo określonych jakościowych wymogów zarówno diagnostyki, jak i leczenia wielospecjalistycznego, które zapewniają ośrodki kompleksowej opieki onkologicznej.	Leczenie zaawansowanego i nawrotowego raka endometrium powinno być prowadzone w wybranych i dedykowanych do tego ośrodkach.	Dostępność do badań molekularnych u chorych leczonych z powodu RTM.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Konieczność ścisłego monitorowania chorych zarówno pod względem klinicznym, jak i diagnostyki obrazowej. Umiejętność właściwej interpretacji badań radiologicznych oraz radzenia sobie z efektami toksycznymi immunoterapii.	Problemem z wdrożeniem ocenianej technologii może być zbyt rzadkie wykonywanie badań w kierunku identyfikacji MSI-H lub dMMH.	Trwałość zabezpieczenia finansowego na zakup leku.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Jeśli będą programy możliwe do realizacji w ośrodkach sieci onkologicznej referencji SOLO III to nie widzą zagrożeń.	Jasne kryteria kwalifikacji do ocenianej technologii i monitorowania przebiegu leczenia nie pozwalają na jej niewłaściwe zastosowanie w terapii raka endometrium.	Potencjalnie tak, np. w wyniku zatajania lub niedodiagnozowania progresji procesu nowotworowego w trakcie leczenia dostarlimabem. Konieczna odpowiednio częsta ocena odpowiedzi na leczenie, aby nie zużywać preparatu u chorych z progresją lub nietolerancją terapii.
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>bardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	Nie.	Zgodnie z aktualnymi danymi literaturoвыми korzyść z zastosowania ocenianej technologii dotyczą populacji kobiet z zaawansowanym i nawrotowym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.	Kryteria kwalifikacji do leczenia są precyzyjnie określone - wynik badań molekularnych MMR i MSI-H oraz przeciwwskazania.
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	Chorzy z chorobami autoimmunologicznymi nie powinni być kwalifikowani do tego typu leczenia.	Aktualnie brak danych o skuteczności opiniowanej technologii z innymi niż MSI/MMH cechami genetycznymi raka endometrium.	Trudne do przewidzenia, jeśli chodzi o indywidualną chorą.
U jakiego odsetka pacjentek, po objęciu refundacją wnioskowanej terapii, docelowo wykonywana	Okolo 350 kobiet rocznie	Okolo 30%.	Klasyfikacja molekularna raka trzonu macicy jest rekomendowana jako opcja. Jeśli stanie się obowiązkowym standardem postępowania to

będzie diagnostyka w kierunku dMMR/MSI-H?			praktycznie wszystkie chore z nowo rozpoznany RTM oraz z procesem nawrotowym będą wymagały tego typu diagnostyki. Może to oznaczać wykonanie ponad 5000 badań.
Czy terapia Jemperli zastąpi hormonoterapię paliatywną w tej grupie pacjentek?	Tylko w przypadkach, gdzie występuje dMMR/MSI-H.	Immunoterapia w takich przypadkach może stanowić alternatywę dla chemioterapii i hormonoterapii.	Przy dobrej dostępności leku zdecydowanie tak.

Tabela 12. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Anna Kupiecka, Prezes Zarządu Fundacji OnkoCafe
Najbardziej dotkliwe objawy raka endometrium z punktu widzenia chorego	Rak endometrium to nowotwór, który bardzo często daje bardzo wyraźne objawy. Pacjentki uskarżają się przede wszystkim na krwawienia lub upławy występujące w okresie międzymiesiączkowym lub pojawiające się w okresie pomenopauzalnym. Są to pierwsze sygnały, które skłaniają pacjentki do wizyty u specjalisty. Inne poważne objawy to uporczywe bóle podbrzusza, a nawet kręgosłupa i uczucie pełności w okolicach miednicy. Te objawy dotyczą przede wszystkim pacjentek z rakiem w zaawansowanym stadium.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Jak wskazują dane epidemiologiczne, w tym rosnąca zachorowalność i umieralność polskich pacjentek cierpiących na raka endometrium, obecnie stosowane leczenie nie jest w stanie odpowiedzieć na potrzeby w tym obszarze terapeutycznym. Z powtarzanych relacji pacjentek wynika, że często czują się one pozostawione same sobie - zwłaszcza w okresie po zabiegu operacyjnym. Brakuje kompleksowego podejścia do opieki nad pacjentkami cierpiącymi na raka endometrium. Wśród problemów, na jakie wskazują eksperci, z którymi mieliśmy okazję rozmawiać, jest np. nieodpowiednia diagnostyka patomorfologiczna i molekularna. Status molekularny ma bowiem kluczowy wpływ na sposób leczenia raka endometrium. Szczególnie problemy związane są z leczeniem raka endometrium dotyczą zaawansowanego i nawrotowego raka endometrium. W obecnej sytuacji w Polsce nie ma dostępu do nowoczesnych metod leczenia dla pacjentek z zaawansowanym i nawrotowym rakiem endometrium poza systemem RDTL.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Mając na uwadze niekorzystną sytuację epidemiologiczną w raku endometrium, jesteśmy przekonani, że każde rozwiązanie, które może przyczynić się do poprawy sytuacji pacjentek z rakiem endometrium jest pożądane i powinno być wdrożone jak najszybciej. Dotyczy to np. wdrożenia i egzekwowania przeprowadzania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej na samym początku procesu leczenia jako standardu postępowania. Jednocześnie niezwykle istotna jest możliwość uzyskania dostępu do immunoterapii dla pacjentek z nawrotowym i opornym rakiem endometrium, dla których obecnie jedyną możliwością leczenia jest chemioterapia. Jednocześnie, należy zwrócić uwagę na rozproszenie systemowego leczenia raka endometrium w Polsce. Dotyczy to zwłaszcza leczenia operacyjnego. Zgodnie z danymi pozyskanymi od NFZ, w 2021 r. przynajmniej 1 świadczenie w zakresie chirurgii nowotworu trzonu macicy rozliczyło aż 301 świadczeniodawców. W tym gronie aż 152 ośrodków rozliczyło w ciągu roku mniej niż 10 świadczeń, a jedynie 13 więcej niż 100. Świadczy to o znacznym rozdrobnieniu opieki nad pacjentkami z rakiem endometrium.
Aspekty choroby, odnośnie których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	Główne oczekiwania pacjentek z rakiem endometrium dotyczą możliwości leczenia zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej. Na przykładzie historii pacjentki, która otrzymuje leczenie immunoterapią dostarlimabem od ponad 12 miesięcy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, jesteśmy w stanie stwierdzić, że leczenie to prowadzi nie tylko do wydłużenia, ale również znacznej poprawy jakości życia. Pacjentka ta nie uskarża się na jakiegokolwiek efekty uboczne leczenia, co więcej przeszła również operację kręgosłupa, dzięki której dodatkowo poprawił się poziom jej życia. Jak sama podkreśla, ta terapia uratowała jej życie. Wydłużenie życia oraz poprawa jego jakości to główne oczekiwania pacjentek od immunoterapii w raku endometrium.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie dostrzegamy ewentualnych problemów ani zagrożeń związanych ze stosowaniem ocenianej technologii.

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
	Chemioterapia	Okolo 30%	Dalej okolo 30%

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Hormonoterapia	Okolo 10%	Okolo 5%
Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Chemioterapia z wykorzystaniem paklitakselu i antycyklin	Brak danych	Brak danych
	Pembrolizumab	Brak danych	Brak danych
	Lenvatinib + pembrolizumab	Brak danych	Brak danych
Dr hab. n. med. Grzegorz Panek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej	Gestageny	15%	
	Paclitaxel/Karboplatyna	20%	
	Radioterapia	20%	

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem 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. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 14), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C54 są:

- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C54:
 - karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego), ifosfamid, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina,
- w ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
 - goserelinum,
 - medroxyprogesteronum (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji),
 - octan megestrolu (we wskazaniu nowotwory złośliwe),
 - tamoksyfen (we wskazaniu nowotwory złośliwe).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla dostarlimabu wskazał najlepszą terapię standardową – BSC, rozumianą jako CTH lub hormonoterapia paliatywna. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Najlepsza terapia standardowa – BSC, rozumiana jako CTH lub hormonoterapia paliatywna – opierające się na poniższych substancjach aktywnych: paklitaksel, karboplatyna, cisplatyna, doksorubicyna, ifosfamid, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu, tamoksyfen.</p> <p>Stosowane w różnych schematach, uwzględniających również inne substancje refundowane w raku endometrium w Polsce</p>	<p>(...) w drugiej linii leczenia pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium nie ma obecnie dostępnych żadnych alternatywnych form terapii w stosunku do dostarlimabu. Obecnie, w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu wcześniejszej terapii platynami, u chorych najczęściej stosuje się CTH paliatywną, u nieznacznej odsetka chorych można zastosować hormonoterapię. Ponadto część chorych może zrezygnować z dalszego aktywnego leczenia, a więc odstąpić od prób leczenia przyczynowego i ograniczyć się do leczenia objawowego. Należy jednak podkreślić, że wśród pacjentek kwalifikujących się do aktualnie dostępnych form terapii (CTH, hormonoterapia) tylko marginalny odsetek rezygnuje z tej formy leczenia i pozostaje objętych wyłącznie postępowaniem objawowym, co zostało potwierdzone w przeprowadzonym badaniu ankietowym. Tym samym, na dalszych etapach analiz, ostatecznie odstąpiono od porównania z terapią objawową.</p> <p>CTH paliatywna, hormonoterapia i leczenie objawowe są refundowane w Polsce. Badanie ankietowe przeprowadzone wśród ekspertów pokazało, że najczęściej stosowane postępowanie w Polsce w populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę obejmuje [redacted]</p> <p>Do refundowanych leków wchodzących w skład CTH lub hormonoterapii, należą: tamoksyfen, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu, goserelina oraz cytostatyki – doksorubicyna, paklitaksel, ifosfamid, karboplatyna, cyklofosfamid, cisplatyna, dakarbazyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, winkrystyna i winorelbina. Spośród nich, w drugiej linii leczenia nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium, rekomendowane w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej (PTGO 2023, NCCN 2023, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2020) są schematy zawierające: doksorubicynę, paklitaksel, karboplatynę i cisplatynę. W związku z tym schematy zawierające wymienione substancje czynne stanowią w Polsce preferowaną opcję w leczeniu raka endometrium (w ramach BSC) i zostaną uwzględnione w gronie komparatorów w przedmiotowych</p>	<p>Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p><i>analizach. Dodatkowo, mając na uwadze wytyczne PTOK (z 2013 roku), które pomimo daty wydania w dużej mierze wpływają na kształt aktualnej praktyki klinicznej, do grona komparatorów zaliczono także ifosfamid oraz hormonoterapię z zastosowaniem octanu megestrolu, octanu medroksyprogesteronu oraz tamoksyfen. Podobne podejście przyjęto także w analizie AOTMiT na potrzeby oceny dostarlimabu, jako kandydata na listę leków TLI.</i></p> <p><i>W gronie komparatorów nie będzie uwzględniany natomiast pembrolizumab, który pomimo, iż posiada wskazanie rejestracyjne w przedmiotowej populacji docelowej oraz jest rekomendowany przez wytyczne praktyki klinicznej, nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, a więc nie stanowi terapii alternatywnej dla dostarlimabu w warunkach polskich.</i></p> <p><i>Podobnie, do grona rozważanych komparatorów nie zakwalifikowano zabiegów chirurgicznych, czy radioterapii (w tym brachyterapii), gdyż zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w tak zdefiniowanej populacji docelowej, wspomniane formy leczenia nie mają już praktycznego zastosowania.</i></p>	

CTH - chemioterapia

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Jemperli (DOS, dostarlimab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoką niestabilnością, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dwuetapowo. W pierwszej kolejności poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych dotyczących porównania wnioskowanej terapii z obranym komparatorem. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań porównujących efektywność kliniczną DOS z obranym komparatorem. Zdecydowano zatem o przeprowadzeniu oddzielnego wyszukiwania dla komparatora celem przeprowadzenia porównania pośredniego, a w przypadku braku takiej możliwości przedstawienia prostego zestawienia danych bez dopasowania we wnioskowanej populacji pacjentów. W przypadku braku dowodów dla populacji docelowej do analizy kwalifikowano badania w populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej (tj.: dopuszczono możliwość włączenia badań w populacji szerszej niż określona zapisami proponowanego programu lekowego w zakresie statusu dMMR / MSI-H).

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja*	<i>Dorośle pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium (z wykluczeniem mięsaka endometrialnego, w tym mięsakoraka), z dMMR / MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.</i>	<i>Badania, w których nie podano informacji o rodzaju wcześniejszego leczenia. Badania, w których CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek.</i>	Populacja zgodna z wnioskowaną
Interwencja	<i>Dostarlimab (DOS) w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL.</i>	<i>Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.</i>	Brak uwag.
Komparator	<i>Najlepsza terapia standardowa (BSC), tj. chemioterapia (CTH) lub hormonoterapia (HTH) paliatywna, opierające się na wymienionych substancjach aktywnych:</i> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel (PAC) • karboplatyna (CAR) • cisplatyna (CIS) • doksorubicyna (DOX) • ifosfamid (IFO) • octan megestrolu • octan medroksyprogesteronu • tamoksyfen <i>Stosowane w różnych schematach, uwzględniających również inne substancje refundowane w raku endometrium w Polsce.</i>	<i>Schematy CTH lub HTH niezawierające wymienionych substancji aktywnych oraz schematy zawierające inne substancje nierefundowane w raku endometrium.</i>	Komentarz w rozdz. 3.6
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS) • Przeżycie wolne od progresji (PFS) • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) • Odpowiedź całkowita (CR) • Odpowiedź częściowa (PR) • Stabilizacja choroby (SD) • Progresja choroby (PD) 	<i>Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.</i>	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik kontroli choroby (DCR) Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) Jakość życia Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> AE które raportowano u $\geq 5\%$ pacjentek oraz AE związane z odpowiedzią immunologiczną, które wystąpiły u $\geq 0,5\%$ pacjentek 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dostarlimabu względem komparatora, a w przypadku ich braku – eksperymentalne badania jednoramienne oceniające dostarlimab lub komparator, Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD) oceniające efektywność rzeczywistą dostarlimabu, w tym badania bezpośrednio porównujące dostarlimab z komparatorem, Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono dostarlimab 	<ul style="list-style-type: none"> Opisy pojedynczych przypadków oraz prace uwzględniające ≤ 5 pacjentek, Jednoramienne badania RWD przedstawiające wyłącznie wyniki dla komparatora. 	Brak uwag.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego, Doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	Doniesienia konferencyjne i raporty z badań, w przypadku, gdy niedostępny jest pełen tekst publikacji z czasopisma recenzowanego.	Brak uwag.

* Z uwagi na to, iż w większości zidentyfikowanych badań dla komparatora (BSC), uwzględniano populację pacjentek bez określenia statusu dMMR / MSI-H, do analizy włączono również badania dla BSC, w których uwzględniono dorosłe pacjentki z zaawansowanym lub nawrotnym rakiem endometrium niezależnie od statusu dMMR / MSI-H.

BSC – najlepsza terapia standardowa (ang. best standard of care), CAR – karboplatyna, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CIS – cisplatyna, CR – odpowiedź całkowita, CTH – chemioterapia, DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate), dMMR – upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. deficient mismatch repair), DOR – czas trwania odpowiedzi, DOS – dostarlimab, DOX – dokсорubicyna, HTH – hormonoterapia, IFO – ifosfamid, MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite instability-high), ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PAC – paklitaksel, PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu). Przeszukano także doniesienia z konferencji American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO), The Society of Gynecologic Oncology Annual-Meeting (SGO), Oncology Nursing Society Congress (ONS). Przeszukano także strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 21 lipca 2022 r. (dodatkowo wnioskodawca przeprowadził przeszukanie baz po dacie złożenia wniosku (10.03.2023 r.) celem uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo Agencji OT.4231.72.2022.AS.4 ws. niespełnienia wymagań minimalnych).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 07.04.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do raportu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno prospektywne jednoramienne badanie I fazy GARNET dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi różnych narządów, u których ograniczona była możliwość dalszego leczenia. W analizie klinicznej uwzględniono populację A1 zgodną z wnioskiem refundacyjnym tj.: obejmującą pacjentki

z rakiem endometrium, u których wystąpiło upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna (dMMR / MSI-H).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących dostarlimab z obranymi komparatorami w docelowej populacji pacjentów. Z tego względu wnioskodawca przeprowadził oddzielne wyszukiwanie dla komparatorów. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 badań: 2 RCT III fazy KEYNOTE-775 i IXAMPLE2, jedno RCT II fazy Pawinski 1999 oraz badania jednoramienne: Homesley 2008, Lincoln 2003, Lissoni 1996, Woo 1996, Vandenput 2012, Sutton 1994 oraz badanie rzeczywistej praktyki klinicznej UK RWE. Ze względu na ich dużą heterogeniczność oraz brak wyróżnienia grupy dMMR/MSI-H jako główne badanie do porównania dostarlimabu z BSC obrano badanie KEYNOTE-775 (badanie porównujące pembrolizumab z doksorubicyną (DOX) lub paklitaksellem (PAC) w ramach standardowej CTH) przeprowadzone w populacji pacjentek z rakiem endometrium ze statusem dMMR/MSI-H. Nie odnaleziono badań eksperymentalnych, które oceniałyby skuteczność i bezpieczeństwo hormonoterapii w ocenianej populacji pacjentek. W związku z powyższym w ramach analizy przedstawiono zestawienie wyników uzyskanych w grupie leczonej dostarlimabem w badaniu GARNET z danymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-775 dla komparatora (BSC – doksorubicyna / paklitaksel). Dodatkowo do przeglądu włączono badanie rzeczywistej praktyki klinicznej – badanie UK RWE zainicjowane przez firmę GSK (dane pacjentek zostały uzyskane z bazy NCRAS (ang. National Cancer Registry Analysis System)). Na podstawie badań GARNET i UK RWE przeprowadzono porównanie pośrednie dostarlimabu z BSC metodą (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację Mathews 2022 prezentującą wyniki porównania pośredniego dostarlimabu z doksorubicyną przeprowadzonego metodą IPTW⁶ na podstawie danych indywidualnych pacjentów pochodzących z badań GARNET i ZoptEC (RCT przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium uprzednio leczonych 1 linią leczenia porównujące zoptarelin z doksorubicyną – badanie nie zostało jednak włączone do analizy wnioskodawcy ze względu na brak publikacji wyników w postaci pełnotekstowej).

Tym samym w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono wyniki analizy MAIC, zestawienie danych wyników badania GARNET i KEYNOTE-775 oraz wyniki porównania pośredniego z publikacji Mathews 2022.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych, wnioskodawca zidentyfikował 5 przeglądów systematycznych: Maiorano 2022, Peng 2022, Dai 2022, Tronconi 2022 i Kok 2022, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę badania GARNET oraz KEYNOTE-775 i UK RWE. Charakterystyka pozostałych badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy znajduje się w aneksie B (str. 113) i C (str. 138) analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka badania GARNET włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
GARNET (Oaknin 2020, Oaknin 2022, Andre 2022, Oaknin 2022a, EMA/176464/2021, Kristeleit 2022, Berton 2022, Oaknin 2022b, Oaknin 2022c)	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie I fazy <u>Hipoteza:</u> nd <u>Analiza danych:</u> Bezpieczeństwo: mITT – wszyscy pacjenci zrekrutowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę dostarlimabu	<u>Wybrane kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki w wieku ≥ 18 lat; • Histologicznie potwierdzony nawrotowy lub zaawansowany (stadium \geqIIIb) rak endometrium; • Dowolny typ histologiczny raka endometrium z wykluczeniem mięsaka endometrium (w tym miesakoraka); • Obecność zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST 1.1; 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR); • czas trwania odpowiedzi (DOR). <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ORR związane z odpowiedzią immunologiczną;

⁶ Metoda IPTW (ang. *inverse probability of treatment weighting*) służąca dopasowaniu populacji z badania do populacji docelowej poprzez dobór wag dla kluczowych czynników prognostycznych, ustalonych w oparciu o przegląd doniesień naukowych i opinie ekspertów. W modelu uwzględniono stan sprawności według klasyfikacji ECOG, endometrioidalną histologię guza, stopień złośliwości 3 w momencie rozpoznania choroby oraz liczbę uprzednich linii CTH zawierających platynę u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym nowotworem. Uzyskano krzywe Kaplan-Meiera, na podstawie których oszacowano wartości OS, a także iloraz ryzyka (HR) z wykorzystaniem modelu Coxa. Nie brano pod uwagę statusu MMR/MSI pacjentek z powodu niskiej dostępności danych w rejestrze w tym zakresie oraz brak udowodnionej wartości prognostycznej dla OS. (źródło: AKL wnioskodawcy)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Tesaro, Inc.</p>	<p>Skuteczność: mITT – wszyscy pacjenci zrekrutowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę dostarlimabu i dla których dostępne były dane z co najmniej 24 tyg. obserwacji</p> <p><u>Okres interwencji [mies.], mediana (zakres/IQR) analiza okresowa:</u></p> <p>Data odcięcia 08.07.2019 r.: 11,2 (zakres 0,03–22,11)</p> <p>Data odcięcia 01.03.2020 r.: 16,3 (IQR 9,5–22,1)</p> <p>Data odcięcia 01.11.2021 r.: 27,6</p> <p><u>Interwencja:</u> dostarlimab (DOS) w dawce 500 mg co 3 tyg. – 4 pierwsze infuzje leku, a następnie DOS w dawce 1 000 mg co 6 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wystąpienie upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej; • Wystąpienie progresji zaawansowanego/nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę; • Wcześniejsze zastosowanie nie więcej niż dwóch linii terapii przeciwnowotworowej w leczeniu choroby nawrotowej lub zaawansowanej. Wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii przeciwnowotworowych; • Przedstawienie 2 skanów wykazujących wzrost w pomiarach guza, które spełniają kryteria progresji choroby w trakcie lub po ostatniej terapii systemowej według klasyfikacji RECIST 1.1; • Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany w momencie kwalifikacji do badania; • Sprawność w stopniu 0-1 według klasyfikacji ECOG. <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie w przeszłości leczenia cząsteczkami skierowanymi przeciwko białku programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1); • Występowanie niekontrolowanych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i/lub nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych; • Występowanie innych nowotworów złośliwych, które postępowały lub wymagały aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 2 lat, za wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry, raka kolczystokomórkowego skóry, które zostały poddane terapii lub raka przedinwazyjnego szyjki macicy; • Ciężka, niekontrolowana choroba, niezłośliwa choroba ogólnoustrojowa lub czynna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego; • Ciąża lub karmienie piersią lub planowane poczęcie dziecka w przewidywanym czasie trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej przez 150 dni po ostatniej dawce badanego leku; • Diagnoza niedoboru odporności lub otrzymywanie ogólnoustrojowej steroidoterapii lub innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką DOS; • Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności HIV, aktywne zapalenie wątroby typu B lub zapalenie wątroby typu C; • Wystąpienie czynnej choroby autoimmunologicznej, która w ciągu ostatnich 2 lat wymagała leczenia systemowego); • Wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc; • Brak poprawy (tj. do ≤ stopnia 1 lub do poziomu wyjściowego) po zdarzeniach niepożądanych wywołanych radioterapią i chemioterapią lub otrzymanie transfuzji produktów krwi (w tym płytek krwi lub krwinek czerwonych) lub otrzymanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (w tym G-CSF i GM-CSF lub rekombinowanej erytropoetyny) w ciągu 3 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku; 	<ul style="list-style-type: none"> • DOR związany z odpowiedzią immunologiczną; • Wskaźnik kontroli choroby (DCR); • DCR związany z odpowiedzią immunologiczną; • przeżycie wolne od progresji (PFS); • PFS związane z odpowiedzią immunologiczną; • przeżycie całkowite (OS); • profil bezpieczeństwa; • badania laboratoryjne; • farmakokinetyka; • farmakodynamika; • jakość życia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, terapie celowane, radioterapia lub immunoterapia) w ciągu 21 dni lub mniej niż 5-krotność okresu półtrwania ostatniej terapii przed dniem 1 badania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy. Uwaga: paliatywna radioterapia małego obszaru >1 tydzień przed 1. dniem leczenia w ramach badania jest dozwolona;</i> • <i>Brak poprawy w wystarczającym stopniu (≤ stopień 1.) po zdarzeniach niepożądanych i/lub powikłaniach po dużych zabiegach chirurgicznych przed rozpoczęciem leczenia.</i> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A1 – 100 pacjentek (z potencjałem zwiększenia liczebności do 165 zgodnie z protokołem badania) z rakiem endometrium dMMR/MSI-H (populacja docelowa); • A2 – 125 pacjentek (z potencjałem zwiększenia liczebności do 250 zgodnie z protokołem badania) z rakiem endometrium MMp/MSS; • E – 65 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca; • F – 100 pacjentów z guzem dMMR/MSI-H i POLE innym niż rak endometrium. <p><u>Populacja pacjentów (A1) z rakiem endometrium, u których wystąpiło upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna (dMMR / MSI-H) w zależności od mediany okresu obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 16,3 mies.: n=129 (108 uwzględnionych w analizie skuteczności) • 27,6 mies.: n=153 (143 uwzględnionych w analizie skuteczności) <p><u>Mediana wieku (zakres) – kohorta A1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 16,3 mies.: 64,5 (IQR 58,5–69,5) • 27,6 mies.: 65,0 (IQR 39–85) <p><u>Utrata pacjentów z badania (dane dla daty odcięcia 01.11.2021 r.): 108/153 (70,6) – kohorta A1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby – 66 (43,1%) • zdarzenia niepożądane – 24 (15,7%) • decyzja pacjenta – 6 (3,9%) • kryteria kliniczne – 9 (5,9%) • inne – 3 (2,0%) 	

CR – odpowiedź całkowita, DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate), dMMR – upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. deficient mismatch repair), DOR – czas trwania odpowiedzi, DOS – dostarlimab, ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite instability-high), nd – nie dotyczy, ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PD-1 – ligand receptora programowanej śmierci 1, PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression free survival), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease)

Tabela 17 Skrócona charakterystyka badań wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego (badanie KEYNOTE-775) i analizy MAIC (badanie UK RWE)

Badanie	Populacja i liczebność	Schemat leczenia	Czas obserwacji / interwencji (mediana mies.)	Rodzaj badania
KEYNOTE-775 (Makker 2022, Lorusso 2022, Lorusso 2021, Makker 2021)	≥ 18 lat, histologicznie potwierdzony zaawansowany, nawrotowy lub przerzutowy rak endometrium** Ogółem: 827	Randomizacja do jednej z dwóch grup: • Pembrolizumab w dawce 200 mg IV co 3 tyg. + lenwatinib w dawce 20 mg doustnie 1x na dobę (QD)	12,2*	Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie, III fazy

Badanie	Populacja i liczebność	Schemat leczenia	Czas obserwacji / interwencji (mediana mies.)	Rodzaj badania
Źródło finansowania: Eisai Inc.	CTH: 416 (w tym 65 ze statusem dMMR/MSI-H)	<ul style="list-style-type: none"> CTH (doksorubicyna w dawce 60 mg/m² powierzchni ciała IV co 3 tyg. (Q3W) lub paklitaksel w dawce 80 mg/m² powierzchni ciała IV co tydzień przez 3 tyg., następnie 1 tydzień przerwy) 		
UK RWE Źródło finansowania: GSK	<ul style="list-style-type: none"> Pacjentki z co najmniej 1 diagnozą C54 (nowotwór złośliwy trzonu macicy) z wykluczeniem C54.2 (nowotwór złośliwy miometrium); Pacjentki ze stadium I lub II raka endometrium i nawrotem zdefiniowanym jako pierwsze wystąpienie >90-dniowej przerwy pomiędzy kolejnymi terapiami; Pacjentki ze stadium III lub IV raka endometrium; Pacjentki niezależnie od statusu MMR/MSI. Ogółem: 999	<ul style="list-style-type: none"> CAR + PAC (27,9%) PAC monoterapia (11,6%) CAR + PLD (14,1%) PLD monoterapia (13,0%) CAR monoterapia (9,3%) Cisplatyna + DOX (4,9%) CAR + gemcytabina (2,3%) CAR + DOX (1,2%) DOX (3,8%) CIS (2,4%) 	27,4 (3,5–91,1)	Retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii

* okres obserwacji podany dla wyników raportowanych z datą odciążenia 01.03.2022 r., część wyników dostępnych wyłącznie dla wcześniejszej analizy po medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,7 mies.

** brak informacji dotyczącej stopnia zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy

CAR – karboplatyna, CIS – cisplatyna, CTH – chemioterapia, DOS – dostarlimab, DOX – doksorubicyna, PAC – paklitaksel, PLD – pegylowana liposomalna doksorubicyna, QD – raz dziennie (ang. once daily)

Analiza MAIC

Do oszacowania HR dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania DOS vs BSC wykorzystano model proporcjonalnego ryzyka Coxa, uwzględniając wagi uzyskane metodą MAIC.

W ramach analizy MAIC przeprowadzono 3 porównania (3 scenariusze analizy), szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Scenariusze przedstawione w ramach MAIC w AKL wnioskodawcy

Scenariusz	Uwzględniony czynnik prognostyczny
1	: stopień złośliwości raka w chwili diagnozy, typ histologiczny raka oraz liczba wcześniejszych terapii zawierających związki platyny
2	Typ histologiczny raka oraz liczba wcześniejszych terapii zawierających związki platyny
3	, tj.: <ul style="list-style-type: none"> rasa/pochodzenie, stopień zaawansowania choroby wg. FIGO, typ histologiczny raka, przebieg wcześniejszej operacji raka endometrium

FIGO – Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów (fr. Federation Internationale de Gynecologic et d'Obstetrique)

W poniższych tabelach przedstawiono definicje analizowanych punktów końcowych oraz charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych do oceny jakości życia pacjentów w badaniu GARNET.

Tabela 19 Charakterystyka analizowanych punktów końcowych w badaniu GARNET (Źródło: AKL wnioskodawcy)

Odpowiedź	Definicja
Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD)	Ocena zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (analiza pierwszorzędowa) i irRECIST przez niezależną komisję centralną (BICR)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	Czas od wystąpienia pierwszego udokumentowanego dowodu na CR lub PR do pierwszego udokumentowanego dowodu na PD lub zgonu, w zależności co wystąpi pierwsze
Przeżycie wolnego od progresji choroby (PFS)	Czas od pierwszej dawki ocenianego leku do wystąpienia PD zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od pierwszej dawki ocenianego leku do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

CR – całkowita odpowiedź na leczenie, DOR – czas trwania odpowiedzi, OS – przeżycie całkowite, ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, PFS – przeżycie wolnego od progresji choroby, PR – częściowa odpowiedź na leczenie, PD – progresja choroby (ang. Progressive disease), SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease)

Tabela 20 Charakterystyka kwestionariuszy dot. oceny jakości życia w badaniu GARNET

Nazwa kwestionariusz/skali	Krótką charakterystyka	Kierunek zmiany
EORT-QLQ-C30	Celem kwestionariusza jest pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia pacjentów. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które pozwalają ocenić jakość życia pacjentów pod względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia, 5 skal funkcjonalnych (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze) i 9 skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom zadowolenia z sytuacji finansowej). W większości pytań (pytania 1–28) zastosowano 4-stopniową skalę L kerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skalę 7-stopniową (punkty od 1 do 7). Zakres skali: 0-100 pkt., gdzie wyższa wartość oznacza większe nasilenie badanej cechy.	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Istotna klinicznie zmiana to poprawa o ≥ 10 punktów.

EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0*)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań GARNET i UK RWE za pomocą skali NICE. Badanie GARNET zostało ocenione przez wnioskodawcę na 8/8 pkt, natomiast badanie UK RWE na 7/8 pkt. Punkt odjęto ze względu na retrospektywny charakter badania. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena wiarygodności badań została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Tabela 21 Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Domena	Ocena ryzyka	
	GARNET	UK RWE
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	1	1
Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	1	1
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	1	1
Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	1	0
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	1	1
Czy opisano jasno wyniki badania?	1	1
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów?	1	1
SUMA	8/8 pkt	7/8 pkt

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badania randomizowanego KEYNOTE-775 z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. W przypadku wszystkich domen stwierdzono niskie ryzyko popełnienia błędu. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Tabela 22 Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu KEYNOTE-775

Domena	Ocena ryzyka
	KEYNOTE-775
Randomizacja	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie
Inne źródła błędów	Niskie

Wnioskodawca przeprowadził również ocenę znaczenia i wiarygodności porównania pośredniego (Mathews 2022) z zastosowaniem metod dopasowania populacji przy użyciu kwestionariusza opracowanego przez grupę roboczą ISPOR-AMC-NCP. Jakość porównania pośredniego została oceniona jako neutralna.

Badanie dla komparatora zostało zidentyfikowane w oparciu o systematyczny przegląd literatury, a porównanie oparto o wyniki badania jednoramiennego (GARNET). Przeprowadzono analizę IPTW uwzględniającą główne modyfikatory efektów leczenia oraz w oparciu o wyniki badań różniących się metodyką, charakterystyki pacjentek z obu badań przed dopasowaniem wyników były nieznacznie różne. Szczegółowa ocena znaczenia i wiarygodności porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach publikacji Mathews 2022 znajduje się w Aneksie E AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca dokonał również oceny przeglądów systematycznych za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość przeglądów systematycznych Maiorano 2022, Peng 2022 oraz Dai 2022 została oceniona jako niska, natomiast jakość przeglądów Tronconi 2022 i Kok 2022 została oceniona jako krytycznie niska. Szczegółowa ocena przeglądów systematycznych włączonych do AKL znajduje się w aneksie F AKL wnioskodawcy.

Ocena heterogeniczności badań włączonych do analizy MAIC i zestawienia danych

Badanie kliniczne dla dostarlimabu – GARNET – to badanie I fazy bez grupy kontrolnej, badanie KEYNOTE-775 wykorzystane do zestawienia wyników jest badaniem randomizowanym III fazy, natomiast badanie UK RWE wykorzystane do analizy MAIC jest retrospektywnym badaniem kohortowym z danymi pacjentek, które zostały uzyskane z bazy NCRAS (ang. National Cancer Registry Analysis System).

Wszystkie badania obejmowały populację pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium leczonych uprzednio schematami CTH zawierającymi związki platyny.

Charakterystyka pacjentek z badania UK RWE była zbliżona do charakterystyki chorych z badania GARNET. Różnice odnotowano w zakresie

W badaniu KEYNOTE-775 większość pacjentek miała status 0 wg ECOG, dodatkowo należy zwrócić uwagę na brak informacji dotyczącej stopnia zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy.

Odnotowano również różnice w liczbie poprzednich terapii: , natomiast do badania GARNET włączano pacjentki, które przebyły od 1 do ≥ 4 poprzednich terapii. Do badania KEYNOTE-775 były kwalifikowane pacjentki po 1 i 2 wcześniejszych terapiach.

Do badania UK RWE kwalifikowano pacjentki niezależnie od statusu MMR/MSI. W badaniu GARNET i KEYNOTE-775 podano informację na temat liczby pacjentek z potwierdzonym statusem dMMR / MSI-H oraz zaprezentowano wyniki dla analizowanej podgrupy (153 pacjentki w badaniu GARNET i 65 w badaniu KEYNOTE-775).

Odnotowano różnice w okresie obserwacji pacjentów: w badaniu GARNET najdłuższa mediana okresu obserwacji wyniosła 27,6 mies., w badaniu KEYNOTE-775 12,2 mies. W badaniu UK RWE mediana okresu obserwacji była zbliżona do badania GARNET i wyniosła 27,4 mies.

Należy zwrócić uwagę na różnicę w definicji przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniu GARNET i UK RWE. W badaniu GARNET PFS uwzględniało czas od pierwszej dawki ocenianego leku do wystąpienia progresji

(zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze. W badaniu UK RWE nie oceniano PFS, a czas do następnej terapii (TTNT, ang. time to next treatment). W badaniu KEYNOTE-775 definicja PFS była tożsama z definicją PFS badania GARNET.

W badaniu GARNET i KEYNOTE-775 zastosowano tożsame kryteria oceny punktów końcowych odpowiedzi na leczenie.

Analiza homogeniczności badań znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.3 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):

- *Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dostarlimabu pochodzą z niezakończonego, jednoramiennego badania fazy I – przy czym zostały uznane za wystarczające dla EMA na rzecz dopuszczenia do obrotu. Brak komparatora i niedojrzałość danych dla niektórych istotnych wyników stanowią główne ograniczenie analizy. Niemniej dostępne dane z trzeciej analizy śródkresowej dla mediany okresu obserwacji 27,6 mies. wskazują na wysoką skuteczność dostarlimabu: mediana PFS została osiągnięta, natomiast wyniki dla OS, pomimo iż niedojrzałe, również wskazują na znaczące korzyści w tym zakresie u pacjentek z zaawansowanym / nawrotowym rakiem endometrium, dla których wyczerpane zostały możliwości skutecznego leczenia.*

Komentarz analityków Agencji: Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych i przeprowadzonego na ich podstawie zestawienia jakościowego wyników nie można wnioskować o przewadze któregoś z porównywanych schematów. Ograniczenia analizy wynikają z metodyki badania GARNET, które jest badaniem jednoramiennym, obejmuje krótki okres obserwacji i małą liczebność próby. Na niepewności związane z wynikami analizy klinicznej i ograniczenia badania GARNET zwróciły uwagę również zagraniczne agencje HTA: kanadyjska CADTH, australijska PBAC oraz francuska HAS.

- *Brak długoterminowych danych (powyżej 2-letniego okresu obserwacji) dotyczących bezpieczeństwa dostarlimabu oraz danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących dostarlimab z obranym komparatorem umożliwiającymi przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji względem komparatora. Z tego względu w ramach analizy klinicznej przedstawiono proste zestawienie wyników bez dopasowania (ang. *naive comparison*) oraz analizę MAIC. Przedstawiono również wyniki porównania pośredniego DOS względem doksorubicyny (składowej najlepszej opieki standardowej) pochodzące z publikacji Mathews 2022. Wnioskodawca odnotował znaczną heterogeniczność pomiędzy badaniem dla wnioskowanej interwencji DOS – GARNET i badaniami prezentującymi wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatora m.in. w zakresie populacji włączonej do każdego z badań czy też odmiennego sposobu oceny punktów końcowych lub różnic w ich definicjach. Tym samym wyniki należy klinicznie należy interpretować z ostrożnością.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 9 AKL wnioskodawcy):

- *Badania dla BSC charakteryzowały się znaczną heterogenicznością w kontekście charakterystyki wyjściowej pacjentów (m.in. różne typy histologiczne raka endometrium, stan zdrowia wg EGOG), jak i metodyką (badania jednoramienne i porównawcze – RCT, różne okresy obserwacji, różne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie). Niemniej stanowią one badania o najwyższej wiarygodności metodologicznej z dostępnej bazy dowodowej dla BSC. Ponadto w analizie jako główne źródło danych dla BSC uwzględniono wyniki badania KEYNOTE-775, które uznano za najbardziej homogeniczne z badaniem GARNET spośród wszystkich włączonych badań.*
- *Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dostarlimabu i BSC pochodziły z badań o różnych okresach obserwacji, przez co faktyczny obraz względnego bezpieczeństwa może być zaburzony. W szczególności w badaniu GARNET dane dostępne były dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 27,6 lub 16,3 mies.) w stosunku do danych z badania KEYNOTE-775 (mediana 12,2 lub 10,7 mies. dla wszystkich pacjentek leczonych BSC, bd dla podgrupy dMMR / MSI-H). Można przypuszczać, że względny profil bezpieczeństwa dostarlimabu w stosunku do BSC byłby jeszcze korzystniejszy, gdyby uwzględniono dane dla zbliżonych okresów obserwacji.*

Komentarz analityków Agencji: zarówno do badania GARNET, jak i do badania KEYNOTE-775 włączano pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium leczone uprzednio schematami CTH

zawierającymi związki platyny. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w badaniu KEYNOTE-775 nie zamieszczono informacji dotyczącej stopnia zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy. Różnice w stopniu zaawansowania choroby mogą wpływać na wyniki leczenia uzyskiwane przez pacjentki.

- *Z uwagi na jednoramienny charakter badania GARNET nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z komparatorem z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną. Niemniej w oparciu o zestawienie danych z poszczególnych badań można wnioskować o wyższej skuteczności dostarlimabu nad BSC. Potwierdzają to również wyniki analizy uzupełniającej prezentujące porównanie wyników badania GARNET z dopasowanymi danymi dla BSC pochodzącymi z rejestru Flatiron Health i badania UK RWE.*
- *Definicje uwzględnione w badaniu GARNET i UK RWE (analiza uzupełniająca), na podstawie których szacowano PFS w poszczególnych badaniach były odmienne. W badaniu GARNET PFS uwzględniało czas od pierwszej dawki ocenianego leku do wystąpienia progresji (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze, podczas gdy w badaniu UK RWE PFS szacowano na podstawie czasu od rozpoczęcia terapii drugiej linii do daty niepowodzenia terapii (zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub rozpoczęcie kolejnej linii leczenia, w zależności co wystąpiło jako pierwsze). Z uwagi, iż moment rozpoczęcia kolejnej linii leczenia nie zawsze pokrywa się z momentem stwierdzenia progresji, wyniki dotyczące PFS uzyskane w badaniu UK RWE mogą być zawyżone w stosunku do wyników z badania GARNET.*

Komentarz analityków Agencji: w ramach porównania MAIC uwzględniono jedynie dwa punkty końcowe dot. oceny skuteczności (OS i PFS). Należy też zwrócić uwagę na ograniczenia wiążące się z przeprowadzonym porównaniem pośrednim metodą MAIC, m.in. różnice w definicji punktów końcowych i małą liczebność populacji w badaniu GARNET. Ze względu na znaczną heterogeniczność badań dotyczącą m.in. charakterystyki populacji (do badania UK RWE kwalifikowano pacjentki niezależnie od statusu MMR/MSI, [redacted])

[redacted] i oceny punktów końcowych nie przeprowadzono porównania MAIC w zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz analizy bezpieczeństwa. Należy podkreślić, iż w badaniu UK RWE nie oceniano przeżycia wolnego od progresji (PFS), a czas do następnej terapii (TTNT, ang. time to next treatment). [redacted]

- [redacted].
Z tego względu w scenariuszu II wśród czynników prognostycznych, na podstawie których dopasowywano populacje do porównania, uwzględniono jedynie typ histologiczny raka oraz liczbę wcześniejszych terapii zawierających związki platyny.
- *Nie odnaleziono badań dla HTH, niemniej zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz ankietą przeprowadzoną wśród polskich ekspertów klinicznych (dane opisane szczegółowo w ramach APD) pacjentki z zaawansowanym / nawrotowym rakiem endometrium, w przypadku niepowodzenia CTH zawierającej związki platyny, leczone są głównie schematami CTH, zaś HTH stosowana jest bardzo rzadko. Nieuwzględnienie w ramach BSC danych dotyczących HTH z dużym prawdopodobieństwem nie ma wpływu na wnioski dotyczące względnej skuteczności dostarlimabu i BSC.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wyniki jakości życia w skali EORTC QLQ-C30 w badaniu GARNET zostały przedstawione w sposób opisowy, uniemożliwiający przeprowadzenie obliczeń statystycznych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu w monoterapii w populacji wnioskowanej tj.: u 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. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących dostarlimab z obranym komparatorem w docelowej populacji pacjentów dla porównania dostarlimabu z najlepszą terapią standardową (ang. Best Standard of Care) przedstawiono wyniki w postaci porównania MAIC (na podstawie badań GARNET

i UK RWE), zestawienia danych (na podstawie badań GARNET i KEYNOTE-775) oraz wyniki porównania pośredniego z publikacji Mathews 2022 (na podstawie badań GARNET i ZoptEC).

W niniejszej analizie wyniki przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla danego punktu końcowego. Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

Szczegółowe wyniki badania GARNET oraz badań dla BSC dla populacji ogólnej bez uwzględnienia statusu dMMR / MSI-H, które nie spełniły wymogów włączenia do analizy wnioskodawca przedstawił w rozdz. 5.3 AKL.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Jakościowe zestawienie wyników: DOS (kohorta A1 badania GARNET) vs BSC (kohorta DOX/PAC badania KEYNOTE-775)

Odpowiedź na leczenie

Po okresie obserwacji o medianie równiej 27,6 mies. odpowiedź na leczenie (ORR) wystąpiła u 45,5% pacjentek przyjmujących dostarlimab (badanie GARNET). Po okresie obserwacji wynoszącym 12,2 mies. odpowiedź na leczenie w grupie pacjentek stosujących najlepszą terapię standardową (chemioterapię z zastosowaniem doksorubicyny lub paklitakselu) stwierdzono u 12,3% pacjentek (badanie KEYNOTE-775). Ponadto w grupie pacjentek leczonych DOS odnotowywano wyższe wskaźniki odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR) i trwania choroby (DCR).

Stabilizację choroby (SD) odnotowano u 28 (43,1%) pacjentek stosujących BSC w badaniu KEYNOTE-775 i u 21 (14,7%) pacjentek stosujących DOS w badaniu GARNET. Progresję choroby (PD) stwierdzono u 51 (35,7%) pacjentek stosujących DOS i u 15 (23,1%) pacjentek stosujących BSC.

Mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentek leczonych dostarlimabem nie została osiągnięta.

Szczegóły dotyczące punktów końcowych z zakresu oceny odpowiedzi na leczenie zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 23 Wyniki analizy skuteczności, zestawienie wyników DOS vs BSC – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	DOS		BSC (DOX/PAC)	
	GARNET		KEYNOTE-775	
	N	n (%) / [95%CI]	N	n (%) / [95%CI]
Mediana obserwacji (mies.)	27,6		10,7 / 12,2*	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	143	65 (45,5) / [37,1; 54,0]	65	8 (12,3) / [5,5; 22,8]
Odpowiedź całkowita (CR)		23 (16,1)		2 (3,1) / [<1; 11]
Odpowiedź częściowa (PR)		42 (29,4)		6 (9,2) / [3; 19]
Choroba stabilna (SD)		21 (14,7)		28 (43,1) / [31; 56]
Progresja choroby (PD)		51 (35,7)		15 (23,1) / [14; 35]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)		86 (60,1) / [51,6; 68,2]		31 (47,7) / [35,1; 60,5]
Czas trwania odpowiedzi (DOR) [mies.]		Mediana (mies.) [zakres]: NO [1,2+–47,2+]		Mediana (mies.) [zakres]: 4,1 [1,9–15,6]

* Dla ORR oraz DOR mediana okresu obserwacji w całej grupie przyjmującej CTH wynosiła 12,2 mies., a dla pozostałych punktów końcowych – 10,7 mies.

BSC – najlepsza terapia standardowa (ang. Best Standard of Care), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CR – odpowiedź całkowita, DCR – wskaźnik kontroli choroby, DOS – dostarlimab, DOX – doksorubicyna, DOR – czas trwania odpowiedzi, N – liczba pacjentów w grupie, n – liczba zdarzeń, NO – nie osiągnięto, ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, PAC – paklitaksel, PD – progresja choroby, PR – odpowiedź częściowa, PR – progresja choroby, SD – choroba stabilna

Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

Po okresie obserwacji o medianie równiej 27,6 mies. mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) pacjentek leczonych DOS wyniosła 6,0 mies. (95% CI [4,1; 18,0]) natomiast mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Mediana PFS pacjentek leczonych BSC (badanie KEYNOTE-775) wynosiła 3,7 mies. (95%CI: [3,1; 4,4]) (mediana okresu obserwacji dla analizowanej podgrupy nie została określona). Natomiast mediana przeżycia całkowitego pacjentek przyjmujących BSC wyniosła 8,6 mies. (95% CI: [5,5; 12,9]).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24 Wyniki analizy skuteczności, zestawienie wyników DOS vs BSC – PFS i OS

Punkt końcowy	DOS		BSC (DOX/PAC)	
Badanie	GARNET		KEYNOTE-775	
	N	n [95%CI]	N	n [95%CI]
Mediana obserwacji (mies.)	27,6		b.d.*	
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	143	6,0 [4,1; 18,0]	65	3,7 [3,1; 4,4]
Przeżycie całkowite (OS)		NO [27,1; bd]		8,6 [5,5; 12,9]

* Mediana okresu obserwacji w całej grupie przyjmującej CTH wynosiła 10,7 mies.

BSC – najlepsza terapia standardowa (ang. best standard of care), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DOS – dostarlimab, DOX – doksorubicyna, PAC – paklitaksel, PFS – przeżycie wolne od progresji, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), N – liczba pacjentów w grupie, n – liczba zdarzeń, NO – nie osiągnięto

Jakość życia

Jakość życia w badaniu GARNET w ocenie pacjenta mierzono za pomocą skali EORTC QLQ-C30 (szczegółowy opis skali znajduje się w rozdz. 4.1.3.1 niniejszej AWA). Wyniki przedstawiono dla drugiej analizy śródokresowej (data odcięcia 01.03.2020 r.), w której uwzględniono wyniki 94 ze 126 pacjentek, które otrzymały co najmniej 1 dawkę dostarlimabu. Wyniki obejmowały ocenę ogólnej jakości życia (funkcjonowanie: emocjonalne, społeczne, fizyczne, poznawcze i funkcjonowanie w rolach życiowych), w zakresie objawów choroby (ból, zmęczenia, nudności i wymiotów). Oceniano również poszczególne objawy tj.: bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, problemy finansowe, duszność i biegunka. Należy zaznaczyć, że wyniki dla domen: funkcjonowanie fizyczne, jakość życia oraz poszczególne objawy w zakresie bólu i zmęczenia zostały przedstawione przez autorów badania jedynie w sposób opisowy i nie przeprowadzono obliczeń statystycznych w tym zakresie. Analizy statystyczne przeprowadzono jedynie dla pojedynczych pytań odnoszących się do danego objawu i tolerancji leczenia (nudności, wymioty, zaparcia, biegunka, zmęczenie). Autorzy badania nie wyjaśnili, czy zmiany w jakości życia było istotne klinicznie. Wyniki przedstawiono w postaci średniej zmiany względem wartości wyjściowych dla każdego z analizowanych cykli leczenia (do 7. cyklu).

Wśród pacjentek leczonych DOS odnotowano nieznaczną poprawę jakości życia w odniesieniu do wyniku ogólnego stanu zdrowia począwszy od 2. cyklu leczenia i od 4. cyklu leczenia. Odnotowano również poprawę w zakresie objawów bólowych i zmęczenia. W zakresie poszczególnych objawów wyniki wg EORTC-QLQ-C30 nie zmieniły się lub uległy poprawie u ponad 75% pacjentek, począwszy od 2. do 7. cyklu leczenia. Pogorszenie w zakresie objawów odnotowano u 25% pacjentek.

Zestawienie wyników DOS (GARNET) vs BSC (KEYNOTE-775)

Zgodnie z badaniem GARNET zastosowanie DOS pozwala na nieistotną klinicznie poprawę jakości życia w odniesieniu do wyniku ogólnego stanu zdrowia począwszy od 2. i 4. cyklu leczenia. W grupie leczonej BSC w badaniu KEYNOTE-775 ogólny status zdrowia oraz funkcjonowanie fizyczne uległo pogorszeniu względem stanu wyjściowego. Odnotowano również zwiększenie nasilenia objawów urologicznych, zmiany nieistotne klinicznie.

Tabela 25 Wyniki analizy skuteczności, zestawienie wyników DOS vs BSC – jakość życia

Punkt końcowy		DOS N=94	BSC (DOX/PAC) N = 416	
Badanie		GARNET	KEYNOTE-775	
Skala		interpretacja	średnia zmiana vs baseline [CI 95%]*	interpretacja
EORTC QLQ-C30	Ogólny status zdrowia	poprawa (począwszy od cyklu 2.)	-6,98 [-9,63; -4,33]	pogorszenie
	Funkcjonowanie fizyczne	poprawa (począwszy od cyklu 4.)	-9,10 [-11,37; -6,83]	pogorszenie
	QLQ EN24: objawy urologiczne	bd	0,66 [-1,47; 2,79]	zwiększenie nasilenia

Punkt końcowy	DOS N=94	BSC (DOX/PAC) N = 416	
EQ-5D VAS	bd	-6,79 [-8,98; -4,60]	pogorszenie

* wynik dla średniej zmiany po 12 tyg. względem wartości wyjściowej

bd – brak danych, BSC – najlepsza terapia standardowa (ang. best standard of care), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DOS – dostarlimab, DOX – doksorubicyna, EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0), QLQ EN24 – moduł kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dotyczący raka endometrium, EQ-5D VAS – wizualna skala analogowa prezentująca wynik europejskiego kwestionariusza oceniającego jakość życia chorych (ang. European Quality of Life), N – liczba pacjentów w grupie

Wyniki analizy MAIC, porównanie pośrednie dostarlimabu (kohorta A1 badania GARNET) z BSC (UK RWE)

Przeżycie całkowite (OS)

Leczenie dostarlimabem było związane ze znamienym wydłużeniem mediany OS w porównaniu z BSC w każdym z porównywalnych scenariuszy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26 Wyniki analizy MAIC, przeżycie całkowite (OS) – porównanie DOS vs BSC* (GARNET, UK RWE)

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Parametr		
			Mediana [mies.]	Prawdopodobieństwo OS w 18 mies., % [95%CI]	DOS vs BSC, HR [CI 95%]
DOS	GARNET populacja ITT przed dopasowaniem	16,3			
	GARNET Scenariusz I		bd	bd	0,52 [0,29; 0,92]
	GARNET Scenariusz II				0,35 [0,22; 0,55]
	GARNET Scenariusz III				0,31 [0,20; 0,49]
BSC	UK RWE	27,4	10,3 [9,2; 11,1]		-

Szczegółowy opis scenariuszy analizy MAIC i uwzględnionych w ramach tych scenariuszy czynników prognostycznych znajdują się w Tabeli 18. Scenariusze przedstawione w ramach MAIC w AKL wnioskodawcy

* najlepsza terapia standardowa rozumiana jako różne schematy chemioterapii tj.: paklitasel ± karboplatyna, pegylowana liposomalna doksorubicyna ± karboplatyna, karboplatyna w monoterapii, karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna +doksorubicyna, doksorubicyna, cisplatyna

bd – brak danych, BSC – najlepsza terapia standardowa (ang. best standard of care), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DOS – dostarlimab, HR – iloraz hazardu (ang. hazard ratio), NO – nie osiągnięto, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu UK RWE nie oceniano przeżycia wolnego od progresji (PFS), a jedynie czas do następnej terapii (TTNT, ang. time to next treatment).

Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 27 Wyniki analizy MAIC, przeżycie wolne od progresji (PFS) – porównanie DOS vs BSC (GARNET, UK RWE)

Interwencja	Badanie	Mediana okresu obserwacji (mies.)	Parametr	
			Mediana [mies.]	Prawdopodobieństwo PFS w 18 mies., % [95%CI]
DOS	[redacted]	16,3	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]
BSC	UK RWE	27,4	7,7 [7,1; 8,2]	[redacted]

Szczegółowy opis scenariuszy analizy MAIC i uwzględnionych w ramach tych scenariuszy czynników prognostycznych znajdują się w **Tabela 18. Scenariusze przedstawione w ramach MAIC w AKL wnioskodawcy**

* najlepsza terapia standardowa rozumiana jako różne schematy chemioterapii tj.: paklitaxel ± karboplatyna, pegylowana liposomalna doksorubicyna ± karboplatyna, karboplatyna w monoterapii, karboplatyna + gemcytabina, karboplatyna +doksorubicyna, doksorubicyna, cisplatyna

bd – brak danych, BSC – najlepsza terapia standardowa (ang. best standard of care), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DOS – dostarlimab, HR – iloraz hazardu (ang. hazard ratio), PFS – przeżycie wolne od progresji

Porównanie pośrednie dostarlimab (DOS) vs doksorubicyna (DOX) metodą IPTW (Mathews 2022)

W ramach analizy uzupełniającej przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą IPTW dostarlimabu względem doksorubicyny pochodzące z publikacji Mathews 2022. Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury (w publikacji nie wymieniono jednak baz, które zostały przeszukane) w celu wyszukania odpowiednich badań, w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa terapii pacjentów z zaawansowanym/nawrotowym rakiem endometrium, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią opartą na związkach platyny i nie byli wcześniej leczeni anty-PD-1. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych zidentyfikowano 5 głównych komparatorów: paklitaxel, paklitaxel w skojarzeniu z karboplatyną, pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD)/doksorubicyna, karboplatyna i cisplatyna. Do porównania zostało wybrane badanie ZoptEC (doksorubicyna), które było najbardziej zbliżone do badania GARNET pod względem kryteriów włączenia pacjentów i definicji punktów końcowych. Porównanie pośrednie przeprowadzono z wykorzystaniem danych indywidualnych pacjentów.

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego zastosowanie DOS w porównaniu z DOX wiąże się z IS:

- mniejszym ryzykiem zgonu,
- dłuższym przeżyciem wolnym od progresji,
- dłuższym czasem utrzymywania się odpowiedzi na leczenie.

Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało IS więcej pacjentek leczonych dostarlimabem w porównaniu z DOX.

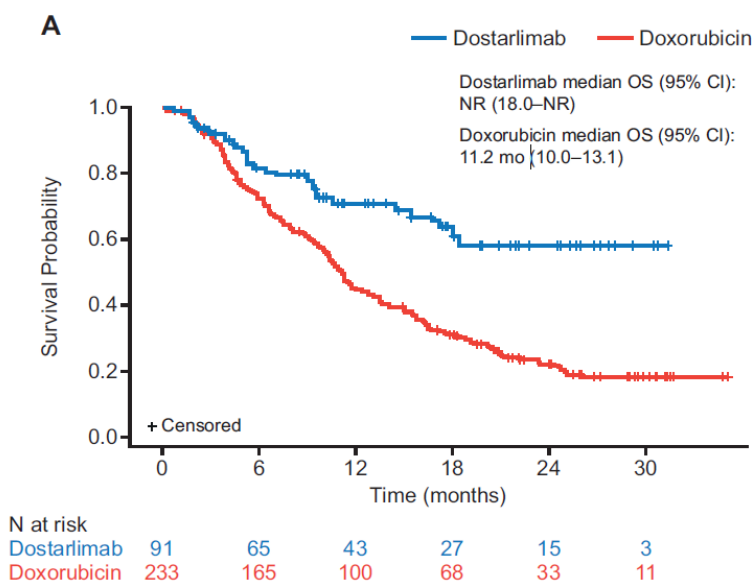
W zakresie czasu do pogorszenia jakości życia nie odnotowano IS różnic.

Tabela 28 Porównanie pośrednie DOS vs DOX metodą IPTW – skuteczność kliniczna

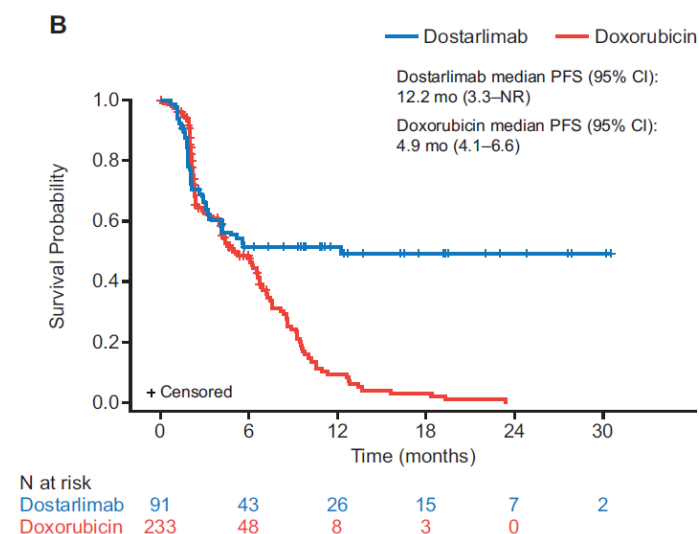
Parametr po dostosowaniu metodą IPTW		DOS		DOX		DOS vs DOX	p
		N	mediana [95%CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	
OS [mies.]	analiza podstawowa	91	NO [18,0; NO]	233	11,2 [10,0; 13,1]	0,41 [0,28; 0,61]	<0,0001
	analiza po wykluczeniu pacjentów z rakiem surowiczym	88	Bd	172	bd	0,46 [0,31; 0,89]	0,0001
	analiza uwzględniająca populację do oceny bezpieczeństwa	129	Bd	249	bd	0,40 [0,28; 0,58]	-
PFS [mies.]		91	12,2 [3,3; NO]	233	4,9 [4,1; 6,6]	0,38 [0,28; 0,51]	<0,0001

Parametr po dostosowaniu metodą IPTW	DOS		DOX		DOS vs DOX	p
	N	mediana [95%CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	
ORR [%]	bd	43,5 [33,2; 54,2]	bd	13,7 [9,3; 18,3]	OR: 0,19 [0,11; 0,33] RR: 0,30 [0,20; 0,44]	<0,0001
DOR [mies.]	40	NO [NO; NO]	31	8,4 [4,9; 11,0]	0,04 [0,01; 0,20]	<0,0001
Czas do pogorszenia jakości życia [mies.]	61	NO [2,5; NO]	188	4,5 [4,1; 5,4]	0,58	0,0011

bd – brak danych, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), DOS – dostarlimab, DOX – doksorubicyna, HR – iloraz hazardu (ang. hazard ratio), IPTW – odwrotne prawdopodobieństwo ważenia leczenia (ang. inverse probability of Ttreatment weighting), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), ORR – odsetek obiektywnych/ogólnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective/overall response rate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), N – liczba pacjentów w grupie, n – liczba zdarzeń, NO – nie osiągnięto



Rysunek 3 Porównanie pośrednie DOS vs DOX – przeżycie całkowite (OS) (źródło: AKL wnioskodawcy)



Rysunek 4 Porównanie pośrednie DOS vs DOX – przeżycie wolne od progresji (PFS) (źródło: AKL wnioskodawcy)

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa z wykorzystaniem metodyki MAIC. Z tego względu w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono jakościowe zestawienie danych na podstawie badań GARNET i KEYNOTE-775.

Jakościowe zestawienie wyników: DOS (kohorta A1 badania GARNET) vs BSC (kohorta DOX/PAC badania KEYNOTE-775)

W ramach niniejszej analizy ograniczono się do przedstawienia zdarzeń występujących u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup. Szczegółowe dane zawiera AKL wnioskodawcy rozdz. 5.3.

W badaniu GARNET nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem DOS, natomiast w badaniu KEYNOTE-775 odnotowano 8 (2,1%) zgonów związanych z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) w stopniu ≥ 3 , oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) ogółem i w stopniu ≥ 3 , odnotowano nominalnie rzadziej wśród pacjentów przyjmujących DOS w badaniu GARNET. Wśród pacjentów przyjmujących DOS odnotowywano nominalnie częściej ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem oraz TEAE prowadzące do przerwania terapii.

Tabela 29 Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań GARNET i KEYNOTE-775 – porównanie DOS vs BSC (DOX/PAC)

Punkt końcowy		DOS			BSC (DOX/PAC)		
		GARNET			KEYNOTE-775		
		Okres obserwacji (mies.)	N	n (%)	Okres obserwacji (mies.)**	N	n (%)
Zgon związany z leczeniem				0 (0)			8 (2,1)
TEAE	Ogółem	27,6*	153	152 (99,3)	10,7	388	386 (99,5)
	w stopniu ≥ 3			87 (56,9)			286 (73,7)
TRAE	Ogółem	16,3 (9,5–22,1) (mediana)	129	108 (70,6)	10,7	388	364 (93,8)
	w stopniu ≥ 3			27 (17,6)			233 (60,1)
SAE	Ogółem	16,3 (9,5–22,1) (mediana)	129	44 (34,1)	10,7	388	118 (30,4)
	w stopniu ≥ 3			bd			Bd
TEAE prowadzące do przerwania terapii	Ogółem	16,3 (9,5–22,1) (mediana)	129	15 (11,6)	10,7	388	31 (8,0)
	w stopniu ≥ 3			bd			Bd

* – wynik dla 3. analizy śródkresowej (data odcięcia 01.11.2021 r.)

** – dla TEAE i TRAE w stopniu ≥ 3 mediana okresu obserwacji wynosiła 12,2 mies., a dla pozostałych punktów końcowych – 10,7 mies.

bd – brak danych, BSC – najlepsza terapia standardowa (ang. best standard of care), DOS – dostarlimab, DOX – dokсорubicyna, N – liczba pacjentów w grupie, n – liczba zdarzeń, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event), TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment related adverse event)

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii dostarlimabem (TRAE) ogółem należały: biegunka (16,3%), astenia (15,7%), zmęczenie (13,7%) i nudności (12,4%). Z kolei najczęstszymi zdarzeniami związanymi z leczeniem CTH ogólnie w badaniu KEYNOTE-775 były: nudności (40,5%), niedokrwistość (38,7%), neutropenia (32,7%) i łysienie (30,2%).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń zaistniałych w trakcie leczenia DOS (TEAE) ogółem należały: nudności (32,6%), biegunka (27,9%), niedokrwistość (27,1%) i zmęczenie (24,8%). Najczęstszymi zdarzeniami zaistniałymi w trakcie leczenia CTH były: nudności (46,4%), niedokrwistość (48,7%), zmęczenie (27,6%) i zaparcia (24,5%).

Tabela 30 Poglądowe zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań GARNET i KEYNOTE-775, szczegółowe AEs – porównanie DOS vs BSC (DOX/PAC)

Punkt końcowy		DOS			BSC (DOX/PAC)		
Badanie		GARNET			KEYNOTE-775*		
		Okres obserwacji (mies.)	N	n (%)	Okres obserwacji (mies.)	N	n (%)
TRAE							
Ogółem	Biegunka	27,6	153	25 (16,3)	10,7	388	42 (10,8)
	Astenia			24 (15,7)			76 (19,6)
	Zmęczenie			21 (13,7)			92 (23,7)
	Nudności			19 (12,4)			157 (40,5)
	Niedokrwistość			9 (7,0)			150 (38,7)
	Neutropenia			NO			127 (32,7)
	Łysienie			NO			117 (30,2)
	Zmniejszenie liczby neutrofilów			NO			93 (24,0)
W stopniu ≥3	Niedokrwistość			7 (4,6)			43 (11,1)
	Neutropenia			1 (0,7)			127 (24,5)
	Zmniejszenie liczby neutrofilów			NO			82 (21,2)
	Zmniejszenie liczby białych krwinek			NO			40 (10,3)
TEAE							
Ogółem	Nudności	16,3 (9,5–22,1) (mediana)	129	42 (32,6)	12,2	388	180 (46,4)
	Biegunka			36 (27,9)			79 (20,4)
	Niedokrwistość			35 (27,1)			189 (48,7)
	Zmęczenie			32 (24,8)			107 (27,6)
	Astenia			28 (21,7)			Bd
	Wymioty			24 (18,6)			82 (21,1)
	Obniżony apetyt			16 (12,4)			83 (21,4)
	Infekcja dróg moczowych			20 (15,5)			40 (10,3)
	Kaszel			21 (16,3)			Bd
	Zaparcia			25 (19,4)			95 (24,5)
	Gorączka / dreszcze			14 (10,9)			NO
	Wysypka			13 (10,1)			NO
	Świąd			18 (14,0)			Bd
	Ból stawów			20 (15,5)			31 (8,0)
	Ból mięśni			14 (10,9)			Bd
	Ból brzucha			21 (16,3)			NO
	Ból pleców			19 (14,7)			NO
	Neutropenia			NO			131 (33,8)
	Łysienie			NO			120 (30,9)

Punkt końcowy		DOS		BSC (DOX/PAC)	
W stopniu ≥ 3	Niedokrwistość		19 (14,7)		60 (15,5)
	Neutropenia		NO		100 (25,8)

* dane dotyczące TRAE zgodne z suplementem do badania KEYNOTE-775

bd – brak danych, BSC – najlepsza terapia standardowa (ang. best standard of care), DOS – dostarlimab, DOX – dokсорubicyna, N – liczba pacjentów w grupie, n – liczba zdarzeń, TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse event), TRAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment related adverse event), NO – nie odnotowano

Porównanie pośrednie dostarlimab (DOS) vs dokсорubicyna (DOX) metodą IPTW (Mathews 2022)

W ramach porównania pośredniego wykazano znamienne rzadsze występowanie AE w stopniu ≥ 3 wśród pacjentek przyjmujących dostarlimab w porównaniu z pacjentkami przyjmującymi dokсорubicynę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DOS a DOX w zakresie ciężkich AE oraz AE prowadzących do przerwania terapii.

Tabela 31 Porównanie pośrednie DOS vs DOX metodą IPTW – analiza bezpieczeństwa

Parametr po dostosowaniu metodą IPTW	DOS (N = 129)	DOX (N = 249)	DOS vs DOX	p
	n (%) [95%CI]	n (%) [95%CI]	OR / RR [95%CI]	
SAE	44 (34,1) / [26,0; 43,0]	75 (30,1) / [24,5; 36,2]	OR: 1,30 [0,77; 2,19] RR: 1,20 [0,84; 1,71]	0,321 0,314
AE prowadzące do przerwania terapii	15 (11,6) / [6,7; 18,5]	38 (15,3) / [11,0; 20,3]	OR: 0,49 [0,21; 1,13] RR: 0,53 [0,24; 1,14]	0,094 0,101
AE w stopniu ≥ 3	62 (48,1) / [39,2; 57,0]	195 (78,3) / [72,7; 83,3]	OR: 0,29 [0,17; 0,47] RR: 0,63 [0,51; 0,79]	<0,0001 <0,0001

AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DOS – dostarlimab, DOX – dokсорubicyna, N – liczba pacjentów w grupie, n – liczba zdarzeń, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event)

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

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

Informacje na podstawie ChPL

Bezpieczeństwo stosowania dostarlimabu zostało ocenione u 515 pacjentów z rakiem endometrium lub z innymi zaawansowanymi guzami litymi, którzy otrzymywali dostarlimab w monoterapii w badaniu GARNET, w tym u 129 pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. Pacjenci otrzymywali dawki 500 mg co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach. Stosowanie dostarlimabu wiąże się najczęściej z immunologicznymi działaniami niepożądanymi. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiła po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu dostarlimabu. U pacjentów z zaawansowanymi lub nawrotowymi guzami litymi (N = 515) najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>10%) były niedokrwistość (25,6%), nudności (25,0%), biegunka (22,5%), wymioty (18,4%), ból stawów (13,8%), świąd (11,5%), wysypka (11,1%), gorączka (10,5%) i niedoczynność tarczycy (10,1%). Całkowicie zaprzestano stosowania produktu JEMPERLI z powodu wystąpienia działań niepożądanych u 17 (3,3%) pacjentów; większość z tych działań stanowiły zdarzenia o podłożu immunologicznym. Działania niepożądane miały charakter ciężki u 8,7% pacjentów; najcięższymi z nich były immunologiczne działania niepożądane.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) podczas stosowania dostarlimabu są: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, nudności, biegunka, wymioty, świąd, wysypka, ból stawów, gorączka i zwiększenie aktywności transaminaz.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu leczniczego Jemperli:

- *U pacjentów leczonych przeciwciałami skierowanymi przeciwko białku programowanej śmierci komórki typu 1. lub ligandowi białka programowanej śmierci komórki typu 1. (PD-1/PD-L1), w tym dostarlimabem, mogą wystąpić immunologiczne działania niepożądane, które mogą być ciężkie lub prowadzić do zgonu. Podczas gdy immunologiczne działania niepożądane występują zazwyczaj w trakcie leczenia przeciwciałami skierowanymi przeciwko PD-1/PD-L1, ich objawy mogą pojawiać się również po jego zakończeniu. Immunologiczne działania niepożądane mogą dotyczyć każdego narządu lub każdej tkanki i mogą równocześnie wpływać na więcej niż jeden układ organizmu. Istotne immunologiczne działania niepożądane wymienione w tym punkcie nie obejmują wszystkich możliwych ciężkich i zakończonych zgonem reakcji immunologicznych.*
- *U pacjentek otrzymujących dostarlimab obserwowano nieinfekcyjne zapalenie płuc. Pacjentki należy obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych nieinfekcyjnego zapalenia płuc.*
- *U pacjentek otrzymujących dostarlimab obserwowano endokrynopatie immunologiczne, w tym niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki mózgowej, cukrzycę typu 1. i niedoczynność nadnerczy.*
- *U pacjentek otrzymujących dostarlimab obserwowano występowanie wysypki immunologicznej, w tym pemfigoidu.*
- *Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać immunologiczne zapalenie okrężnicy, immunologiczne zapalenie wątroby, immunologiczne zapalenie nerek, ból stawów o podłożu immunologiczny.*
- *Ze względu na mechanizm działania dostarlimabu mogą wystąpić inne potencjalnie wynikające z zaburzeń układu immunologicznego działania niepożądane, w tym zdarzenia potencjalnie ciężkie [np. zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie mózgu, neuropatia demielinizacyjna (w tym zespół Guillaina-Barrégo), sarkoidoza]. Do istotnych klinicznie immunologicznych działań niepożądanych opisywanych u mniej niż 1% pacjentów stosujących monoterapię dostarlimabem w badaniach klinicznych należą autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zapalenie trzustki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej oka i cukrzycowa kwasica ketonowa.*
- *Zastosowanie dostarlimabu może wywoływać reakcje związane z infuzją, które mogą być ciężkie.*

EMA, FDA, URPL

Na stronie FDA, EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Jemperli, które nie znajdują się w ChPL produktu.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Jemperli (dostarlimab) stosowanego 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.

Jako komparator wnioskodawca wskazał najlepszą terapię standardową (BSC), tj. chemioterapię (CTH) lub hormonoterapię (HTH) paliatywną.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno prospektywne, jednoramienne badanie I fazy GARNET dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi różnych narządów, u których ograniczona była możliwość dalszego leczenia. W analizie klinicznej uwzględniono populację A1 zgodną z wnioskiem refundacyjnym tj.: obejmującą pacjentki z rakiem endometrium, u których wystąpiło upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna (dMMR / MSI-H).

Z uwagi na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania dostarlimabu z obranymi komparatorami, przedstawiono zestawienie wyników uzyskanych w grupie leczonej dostarlimabem w badaniu GARNET z danymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-775 dla komparatora (chemioterapii: doksorubicyna / paklitaksel). Przedstawiono także porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. matching-adjusted indirect comparison), na podstawie danych z badania GARNET i UK RWE. Dodatkowo do analizy klinicznej włączono publikację Mathews 2022 prezentującą wyniki

porównania pośredniego dostarlimabu z doksorubicyną przeprowadzonego metodą IPTW na podstawie danych indywidualnych pacjentów pochodzących z badań GARNET i ZoptEC.

Analizując zestawione wyniki z badań GARNET i KEYNOTE-775 dla wybranych punktów końcowych w zakresie efektywności klinicznej interwencji ocenianej oraz komparatora należy zwrócić szczególną uwagę na heterogeniczność odnalezionych dowodów naukowych. Tym samym dane zaprezentowane w ramach zestawienia wyników należy interpretować z ostrożnością. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) pacjentek leczonych DOS wyniosła 6,0 mies. i była nominalnie dłuższa od mediany PFS uzyskanej wśród pacjentek przyjmujących BSC (3,7 mies.). Mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentek leczonych DOS nie została osiągnięta, natomiast mediana OS pacjentek przyjmujących BSC wyniosła 8,6 mies. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 45,5% pacjentek leczonych DOS. Ogólną odpowiedź u pacjentek przyjmujących CTH stwierdzono u 12,3% chorych. Ponadto w grupie pacjentek leczonych DOS odnotowywano nominalnie wyższe wskaźniki odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR) i trwania choroby (DCR). W analizie jakości życia pacjentek przyjmujących DOS odnotowano nieistotną klinicznie poprawę jakości życia w odniesieniu do wyniku ogólnego stanu zdrowia począwszy od 2. cyklu leczenia i od 4. cyklu leczenia. Odnotowano również poprawę w zakresie objawów bólowych i zmęczenia. W zakresie poszczególnych objawów wyniki wg EORTC-QLQ-C30 nie zmieniły się lub uległy poprawie u ponad 75% pacjentek, począwszy od 2. do 7. cyklu leczenia. Pogorszenie w zakresie objawów odnotowano u 25% pacjentek. W grupie leczonej BSC w badaniu KEYNOTE-775 ogólny status zdrowia oraz funkcjonowanie fizyczne uległo pogorszeniu względem stanu wyjściowego.

Zgodnie z wynikami dodatkowo włączonego do analizy klinicznej wnioskodawcy badania Mathews 2022, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie metodą IPTW, zastosowanie DOS w porównaniu z DOX wiązało się z IS mniejszym ryzykiem zgonu, dłuższym przeżyciem wolnym od progresji i dłuższym czasem utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało IS więcej pacjentek leczonych DOS w porównaniu z DOX.

Zestawienie danych z badań GARNET i KEYNOTE-775 w zakresie analizy bezpieczeństwa wykazało, iż wśród pacjentów przyjmujących DOS zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) ogółem odnotowano u 99,3% pacjentów, TEAE w stopniu ≥ 3 odnotowano u 56,9% pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) ogółem wystąpiły u 70,6% pacjentów, w stopniu ≥ 3 – 17,6%. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem odnotowano u 34,1% pacjentów natomiast TEAE prowadzące do przerwania terapii odnotowano u 11,6% pacjentów.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii dostarlimabem (TRAE) ogółem należały: biegunka (16,3%), astenia (15,7%), zmęczenie (13,7%) i nudności (12,4%). Z kolei najczęstszymi zdarzeniami związanymi z leczeniem CTH ogólnie w badaniu KEYNOTE-775 były: nudności (40,5%), niedokrwistość (38,7%), neutropenia (32,7%) i łysienie (30,2%). Do najczęściej raportowanych zdarzeń zaistniałych w trakcie leczenia DOS (TEAE) ogółem należały: nudności (32,6%), biegunka (27,9%), niedokrwistość (27,1%) i zmęczenie (24,8%). Najczęstszymi zdarzeniami zaistniałymi w trakcie leczenia CTH były: nudności (46,4%), niedokrwistość (48,7%), zmęczenie (27,6%) i zaparcia (24,5%).

W ramach dodatkowo włączonego do analizy klinicznej wnioskodawcy badania Mathews 2022, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie metodą IPTW, wykazano znamienne rzadsze występowanie AE w stopniu ≥ 3 wśród pacjentek przyjmujących dostarlimab w porównaniu z pacjentkami przyjmującymi doksorubicynę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DOS a DOX w zakresie ciężkich AE oraz AE prowadzących do przerwania terapii.

Badania wtórne

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań wtórnych wnioskodawca włączył do AKL 5 przeglądów systematycznych: Maiorano 2022, Peng 2022, Dai 2022, Tronconi 2022 i Kok 2022, których celem

była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium. Z uwagi na fakt, iż część włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy publikacji obejmuje populację szerszą niż wnioskowana, zdecydowano o przedstawieniu w ramach niniejszej AWA wyników z przeglądu, który zdaniem analityków w największym stopniu odpowiada populacji z wniosku (tj. Kok 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą).

- Kok 2022

Populacja pacjentów włączonych do analizy obejmowała dorosłe pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium i oceną statusu MMR. Wyniki metaanalizy 8 badań (w tym badania dla dostarlimabu – GARNET) wykazały, że zastosowanie leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 wiąże się z istotnie statystycznie większym wskaźnikiem ORR w grupie pacjentek upośledzeniem mechanizmów naprawy niesparowanych zasad dMMR (46%) niż pMMR (8%) (RR: 5,74 [95% CI: 3.58-9.21], $p < 0.001$). W grupie pacjentek dMMR całkowitą odpowiedź uzyskało 11% pacjentek w porównaniu z 0,05% w grupie pMMR, a mediana PFS wyniosła 8,3 i 2,1 mies. odpowiednio w grupie dMMR i pMMR. Autorzy przeglądu wskazują, że pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium oraz statusem dMMR uzyskują lepszą odpowiedź na leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1 w monoterapii niż pacjentki ze statusem pMMR. Z tego względu status MMR powinien być znany przed rozpoczęciem terapii inhibitorami PD-1/PD-L1 oraz uwzględniany przy stratyfikacji pacjentów w badaniach.

Ograniczenia analizy klinicznej

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami. Analiza została oparta na jednoramiennym, prospektywnym badaniu klinicznym I fazy GARNET. Ze względu na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania bezpośredniego dostarlimabu z obranymi komparatorami przedstawiono zestawienie wyników na podstawie badań GARNET i KEYNOTE-775 (dostarlimab vs doksorubicyna/paklitaksel), porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC) (dostarlimab vs najlepsza terapia standardowa rozumiana jako różne schematy chemioterapii) na podstawie badań GARNET i UK RWE oraz porównanie pośrednie wykonane metodą IPTW (dostarlimab vs doksorubicyna) (Mathews 2022). Powyższe porównania wiążą się z ograniczeniami wynikającymi z ich metodologii. Należy również zwrócić uwagę na znaczną heterogeniczność badania głównego GARNET oraz badań włączonych po stronie komparatora. W przypadku badania UK RWE wykorzystanego do analizy MAIC różnice dotyczą m.in. charakterystyki populacji (do badania UK RWE kwalifikowano pacjentki niezależnie od statusu MMR/MSI i oceny punktów końcowych, ponadto nie oceniano przeżycia wolnego od progresji). Badanie KEYNOTE-775 zaprezentowane w jakościowym zestawieniu danych różniło się charakterystyką włączonych do badań populacji oraz czasem obserwacji. Biorąc pod uwagę, że oceniane populacje w badaniach włączonych po stronie komparatora nie były w pełni zgodne z populacją pacjentek badania GARNET wyniki analizy klinicznej należy interpretować z ostrożnością.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności dostarlimabu (Jemperli) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania 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 leczenia zawierającego platynę.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA). Przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia.

Populacja

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 leczenia zawierającego platynę, spełniające kryteria włączenia do programu lekowego.

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest lek Jemperli (dostarlimab) w monoterapii stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem i zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), natomiast jako komparator wybrano najlepszą terapię standardową (BSC, ang. *best supportive care*), czyli chemioterapię standardową⁷ lub hormonoterapię w schematach stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce.

Perspektywa

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentek z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywności (po 40 latach zgon wystąpił u >99% populacji pacjentek).

Model

W analizie wykorzystano model globalny udostępniony przez wnioskodawcę, adaptowany do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Jest to model typu PSM (ang. partitioned survival model) utworzony w programie MS Excel.

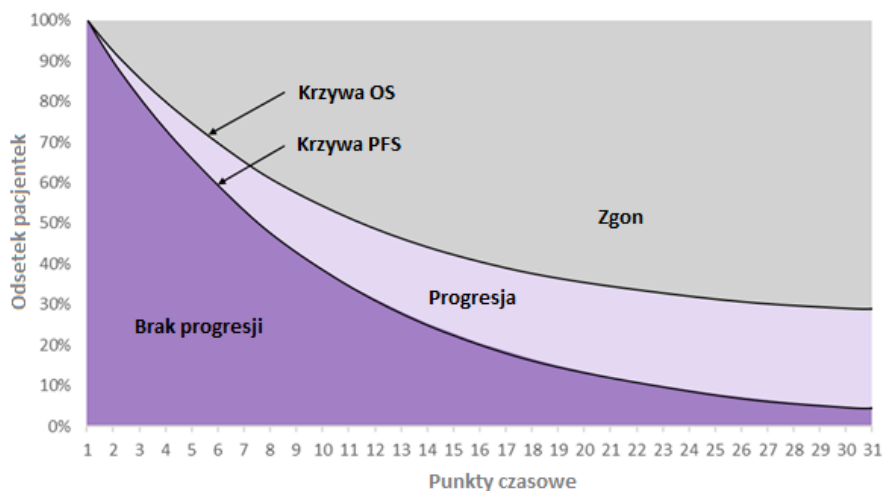
W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression-free survival),
- przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival),
- czas trwania leczenia (ToT, ang. time on treatment),
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Ponadto w modelu uwzględniono również dane dotyczące kolejnej (III) linii leczenia.

⁷ w ramach chemioterapii w wariacie podstawowym uwzględniono takie schematy jak: paklitaksel, doksorubicyna, karboplatyna+paklitaksel, karboplatyna, karboplatyna+gemcytabina, cisplatyna, karboplatyna+doksorubicyna, cisplatyna+doksorubicyna

Długość cyklu w analizie wynosi 21 dni, odstąpiono od zastosowania korekty połowy cyklu dla kosztów leków i ich podania, gdyż podanie dostarlimabu i BSC następuje na początku cyklu. W przypadku pozostałych kategorii kosztowych w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu. Schemat modelu został przedstawiony na poniższym rysunku.



Rysunek 5. Schemat modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy str. 16

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obciążone było największą niepewnością. Wyniki przedstawiono [redacted] dla produktu leczniczego Jemperli.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Charakterystyka pacjentów w modelu uwzględnia dane z badania GARNET (wykorzystano najbardziej aktualne dane pochodzące z trzeciej analizy śródkresowej dla daty odcięcia 1 listopada 2021 r.), wiek początkowy pacjentów ustalono na 63,4 lat, średni wzrost na 159,8 cm, a średnią masę ciała na 75,4 kg. Powierzchnię ciała wyznaczono z zastosowaniem wzoru Dubois na poziomie 1,79 m². W modelu przyjęto, że krzywa przeżycia całkowitego dla modelowanej populacji w danym cyklu modelu nie może być wyższa niż krzywa przeżycia dla populacji ogólnej wyznaczona na podstawie śmiertelności populacji ogólnej. Dane dotyczące śmiertelności zaczerpnięto z opublikowanych na stronie GUS tablic trwania życia kobiet za rok 2021.

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące przebiegu krzywych Kaplana Meiera dla PFS, OS i ToT dla dostarlimabu przyjęto na podstawie danych z badania GARNET. W przypadku BSC w ramach modelu globalnego dane dotyczące przebiegu krzywych Kaplana Meiera dla PFS, OS i ToT zostały oszacowane na podstawie brytyjskiego badania UK RWE (ang. *real-world evidence*) z National Cancer Registration and Analysis Service (NCRAS) (charakterystykę badania UK RWE opisano w niniejszej AWA w rozdz. 4.1.3.1). Ze względu na brak danych w badaniu UK RWE dotyczących bezpieczeństwa, częstość zdarzeń niepożądanych dla BSC w niniejszej analizie została przyjęta na podstawie badania KEYNOTE-775.

Autorzy modelu globalnego przeprowadzili dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do danych z badania. Wykonane obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodnie z rozkładem Weibulla, Gomperta, wykładniczym, gamma, log-logistycznym, log-normalnym oraz uogólnionym gamma. Wnioskodawca wskazuje, że podczas doboru krzywych parametrycznych kierowano się kryteriami AIC / BIC (statystyczna zgodność dopasowania) oraz oceną wizualną. W poniższej tabeli zestawiono rozkłady dobrane przez wnioskodawcę dla poszczególnych punktów końcowych i interwencji wraz z uzasadnieniem doboru. Szczegółowe wartości wszystkich funkcji parametrycznych dla poszczególnych punktów końcowych i interwencji zawiera AE wnioskodawcy na str. 26-34.

Tabela 32. Wybrane funkcje parametryczne dla poszczególnych punktów końcowych i interwencji

Punkt końcowy	Interwencja	Wybrany rozkład	AIC	BIC	Uzasadnienie doboru funkcji
OS	dostarlimab				
	BSC				
PFS	dostarlimab				
	BSC				
ToT	dostarlimab				
	BSC				

Skróty: AIC – kryterium informacyjne Akaikiego (ang. *Akaike Information Criterion*), BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (ang. *Bayesian Information Criterion*), BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), ToT – czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*)

Wnioskodawca na podstawie opinii brytyjskich ekspertów klinicznych założył, że po [] od rozpoczęcia terapii dostarlimabem, na terapii pozostanie jedynie [], a po [] nie będzie już leczona dostarlimabem. Z tego względu w modelu uwzględniono krzywą parametryczną ToT zmodyfikowaną o odsetki leczonych pacjentek (stopping rule). Ponadto wnioskodawca uwzględnił również proces zanikania efektu terapeutycznego, który zaimplementowano w krzywych parametrycznych PFS i OS. Na podstawie opinii brytyjskich ekspertów klinicznych przyjęto, że [] od rozpoczęcia leczenia prawdopodobieństwo progresji / zgonu w ramieniu DOS w danym cyklu osiągnie poziom prawdopodobieństwa progresji / zgonu dla rozważanego cyklu z ramienia BSC, a proces zanikania efektu terapeutycznego rozpocznie się po []. Szczegółowe dane dotyczące ww. założeń znajdują się w AE wnioskodawcy na str. 37-38.

Wnioskodawca w analizie uwzględnił zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem co najmniej 3. stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentek, w którymkolwiek z rozważanych ramion. Częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu dostarlimabu określono na podstawie badania GARNET. Natomiast w przypadku BSC częstość zdarzeń przyjęto na podstawie badania KEYNOTE-775 z uwagi na brak danych dotyczących zdarzeń niepożądanych w badaniu UK RWE. W poniższej tabeli zaprezentowano częstość zdarzeń niepożądanych stopnia co najmniej 3. przyjętą w analizie.

Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . przyjęta w analizie

Zdarzenie niepożądane	dostarlimab	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%

Skróty: BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*)

Dawkowanie i udziały stosowanych substancji

Na podstawie wyników badania ankietowego wykonanego przez wnioskodawcę wśród 5 polskich ekspertów klinicznych wyznaczono, że [] pacjentek z populacji docelowej w ramach BSC zastosuje terapię opartą o pochodne platyny, a pozostałe [] otrzyma terapię bez zastosowania pochodnych platyny. Z kolei na podstawie badania GARNET wnioskodawca przyjął odsetek pacjentek, które otrzymają kolejną linię leczenia po dostarlimabie na poziomie [] natomiast po zastosowaniu BSC []

Wnioskodawca wskazuje, iż brak jest danych dotyczących terapii stosowanych w Polsce w leczeniu pacjentek z populacji docelowej i z tego względu schematy wchodzące w skład BSC, jak również schematy w III linii leczenia określono na podstawie brytyjskich danych UK RWE. Dodatkowo z uwagi na brak refundacji pegylowanej liposomalnej doksrubicyny (PLD), w analizie podstawowej przyjęto, że pacjentki stosujące w badaniu UK RWE PLD stosować będą schematy z klasyczną doksrubicyną.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie częstości stosowania poszczególnych terapii w ramach BSC w II linii leczenia oraz w ramach schematów stosowanych w III linii leczenia, jak również dawkowanie przyjęte

w analizie. Dodatkowo przyjęto, zgodnie z modelem globalnym oraz praktyką kliniczną, że maksymalna długość leczenia BSC wynosi 6 cykli 21-dniowych (dane z badania KEYNOTE-775).

Dawkowanie dla leku Jemperli przyjęto na podstawie ChPL tj. 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach.

Tabela 34. Częstość stosowania schematów w ramach II i III linii leczenia

Schemat	Udziały BSC (po niepowodzeniu I linii leczenia opartej na platynie)	Kolejna linia leczenia		Dawkowanie
		Po niepowodzeniu DOS	Po niepowodzeniu BSC	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, DOS – dostarlimab, PLD – pegylowana liposomalna doksorubicyna

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,

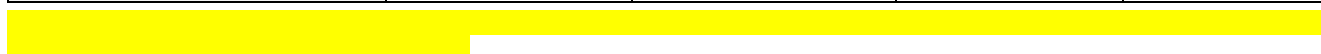
- koszty podania leków,
- koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia,
- koszty monitorowania po progresji,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Koszty leków

- dostarlimab



[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



- BSC i schematy stosowane w kolejnych liniach leczenia

Substancje, które zostały uwzględnione jako składowe BSC refundowane są w ramach katalogu chemioterapii, z tego względu ceny 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. W analizie przyjęto średni koszt substancji czynnych w listopadzie 2022 r. zgodnie z komunikatem DGL. Szczegółowy koszt za mg zawarto w poniższej tabeli.

Średni koszt leczenia 21-dniowego cyklu z zastosowaniem BSC wynosi 93,49 PLN. (szczegółowe wyniki oszacowań kosztu na 1 cykl poszczególnych schematów zawiera AE wnioskodawcy tabela 38).

Średni koszt leczenia 21-dniowego cyklu kolejnych linii leczenia oszacowano na poziomie 1 565,56 PLN dla terapii po dostarlimabie oraz 1 085,48 po BSC. (szczegółowe wyniki oszacowań na 1 cykl poszczególnych schematów zawiera AE wnioskodawcy tabela 59).

Tabela 36. Średni koszt za mg substancji uwzględnionych w ramach BSC

Substancja czynna	Cena za mg [PLN]
[redacted]	0,62
[redacted]	0,32
[redacted]	0,21
[redacted]	0,48
[redacted]	0,05
[redacted]	0,06

- premedykacja

Zastosowanie paklitakselu wiąże się z wymogiem zastosowania premedykacji kortykosteroidami, z tego względu wnioskodawca do każdego podania leku naliczył koszt deksametazonu w dawce 20 mg (zgodnie z ChPL). Koszt

premedykacji podano w oparciu o obwieszczenie MZ na dzień 1 marca 2023 r.⁸ Średni koszt opakowania deksametazonu (20 mg) wyznaczono jako średni limit finansowania dostępnych leków na wykazie chemioterapii na poziomie 15,31 PLN za opakowanie 20 mg.

Koszty podania leków

Z uwagi na fakt, iż zgodnie z ChPL Jemperli, lek podawany jest w formie dożylniej przez 30 minut z zastosowaniem pompy infuzyjnej, wycenę podania leku Jemperli określono na podstawie świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* na poziomie 669,52 PLN (kod 5.08.07.0000003). Z kolei leki podawane w ramach BSC oraz kolejnych linii leczenia stosowane są w ramach chemioterapii, z tego względu koszt podania tych leków określono na podstawie świadczenia *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* (kod 5.08.05.0000175) na poziomie 538,15 PLN. Uwzględniając dawkowanie BSC wnioskodawca oszacował średni koszt podania leków dla każdego schematu BSC na 21-dniowy cykl na poziomie 479,28 PLN.

Koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H

Wskazanie zastosowania leku Jemperli obejmuje pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, z tego względu wnioskodawca uwzględnił koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H naliczany jednorazowo u 100% pacjentek leczonych dostarlimabem. Kosztu tego nie naliczono dla BSC.

Aktualnie wykonanie badania w kierunku dMMR/MSI-H nie jest refundowane, z tego względu wnioskodawca w analizie przyjął średnią arytmetyczną spośród odnalezionych cen badań w sektorze prywatnym na poziomie 603,33 PLN. Zgodnie z założeniem wnioskodawcy na podstawie publikacji Lorenzi 2020 przyjęto, iż 26% pacjentek testowanych w kierunku dMMR/MSI-H ma pozytywny wynik badania. Z tego względu wnioskodawca w celu uwzględnienia pełnych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w ramieniu dostarlimabu naliczył koszt wykonania ww. badania również u pacjentek, u których nie wykazano obecności dMMR/MSI-H i które w związku z tym nie zostały włączone do programu lekowego. Z tego względu w analizie wnioskodawca nalicza jednorazowy koszt wykonania testu na poziomie 2 318,00 PLN.

Koszty monitorowania

Koszty monitorowania leczenia dostarlimabem przyjęto jak koszt monitorowania

Koszt monitorowania leczenia BSC przyjęto na podstawie zarządzenia NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. jako punktową wycenę świadczenia 5.08.05.0000008 – *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*. Przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 12 miesięcy.

Taki sam koszt monitorowania jak dla pacjentek leczonych BSC przyjęto koszt monitorowania pacjentek, u których wystąpiła progresja choroby, niemniej w tej populacji pacjentek założono, że wizyta monitorująca odbywać się będzie raz na 2 miesiące.

W analizie założono, że pacjentki, u których nie wystąpiła progresja choroby oraz nieotrzymujące aktywnego leczenia będą odbywać 1 wizytę u onkologa miesięcznie. Koszt wizyty określono na podstawie wyceny świadczenia: *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu – świadczenia w zakresie onkologii*.

Szczegółowe informacje w zakresie przyjętych kosztów monitorowania zawiera poniższa tabela.

Tabela 37. Wyceny kosztowe monitorowania populacji pacjentek przyjętych w analizie ekonomicznej

Populacja	Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Koszt świadczenia [PLN]	Koszt na cykl 21 dni [PLN]	Źródło
Pacjentki leczone dostarlimabem	Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (5.08.08.0000148)	3 688,00 (ryczałt roczny)	212,04	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. (53/2022/DGL oraz 43/2022/DGL)

⁸ źródło: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r> (data dostępu: 11.04.2023 r.)

Populacja	Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Koszt świadczenia [PLN]	Koszt na cykl 21 dni [PLN]	Źródło
Pacjentki leczone BSC / pacjentki po progresji choroby	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008)	372,10	128,36	Zarządzenie 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
Pacjentki bez progresji i bez aktywnego leczenia	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (5.30.00.0000011)	70,04	48,32	Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 maja 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie wnioskodawca uwzględnił takie zdarzenia niepożądane jak: zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby białych krwinek, anemia, neutropenia oraz leukopenia. Wnioskodawca na podstawie statystyk JGP (za rok 2020)⁹, publikacji Ługowska 2012 oraz Informatora o zawartych umowach NFZ za rok 2023¹⁰ oszacował koszt poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Kolejno uwzględniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych otrzymując średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu dostarlimabu na poziomie ██████████, a w ramieniu BSC na poziomie ██████████. Szczegółowe dane o kosztach leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych zawiera AE wnioskodawcy na str. 64-66.

Koszty opieki terminalnej

Wnioskodawca w modelu uwzględnił jednorazowy koszt opieki terminalnej prowadzonej na ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi 3 tygodnie. Oszacowania przeprowadzono w oparciu o dane NFZ (Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ). Zgodnie z nimi średni koszt opieki terminalnej wyniesie 6 769,12 PLN. Szczegóły przeprowadzonych oszacowań zawiera AE wnioskodawcy na str. 66-67.

Użyteczności

Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z badania GARNET, w którym to oceniono jakość życia pacjentek z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L oraz specyficznego dla nowotworów kwestionariusza EORTC QLQ-C30. W obliczeniach wykorzystano model regresji oparty na polskich normach użyteczności. W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 38. Wartości użyteczności przyjęte w modelu w ramach analizy podstawowej

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
██████████	██████████
██████████	██████████

Dodatkowo wnioskodawca w modelu zastosował korektę użyteczności zależną od aktualnego wieku pacjentki z uwagi na rosnącą z wiekiem częstość występowania chorób towarzyszących wpływających na jakość życia. Przyjęto, że bazowe wartości użyteczności określone w analizie odnoszą się do pacjentki w momencie wejścia do modelu, tj. w wieku 63 lat. W kolejnych cyklach modelu bazowe użyteczności stanów zdrowia zostały skorygowane o mnożnik wyznaczony jako stosunek wartości użyteczności dla kobiety z populacji ogólnej będącej w wieku aktualnym w danym cyklu do wartości użyteczności dla kobiety z populacji ogólnej w wieku 63 lat. Współczynnik korygujący został oszacowany na podstawie wartości z publikacji Golicki 2017. Mnożniki użyteczności dla danych grup wiekowych uwzględnionych w modelu zawiera poniższa tabela.

Tabela 39. Mnożnik użyteczności uwzględnione w modelu

Wiek pacjentki w modelu ekonomicznym [lata]	Użyteczność dla populacji ogólnej kobiet	Użyteczność dla kobiety w wieku 63 lat	Mnożnik użyteczności uwzględnione w modelu
63-64	0,861	0,861	1,000

⁹ <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (dostęp 29.03.2023 r.)

¹⁰ <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (dostęp 29.03.2023 r.)

Wiek pacjentki w modelu ekonomicznym [lata]	Użyteczność dla populacji ogólnej kobiet	Użyteczność dla kobiety w wieku 63 lat	Mnożnik użyteczności uwzględnione w modelu
65-74	0,793		0,921
75 i więcej	0,715		0,830

Co więcej w modelu uwzględniono również spadki użyteczności spowodowane występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dane zaczerpnięto z analiz NICE dotyczących nowotworów ginekologicznych. Szczegółowe wartości spadków użyteczności dla danych zdarzeń zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęte w modelu

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności
Zmniejszenie liczby neutrofilów	-0,090
Zmniejszenie liczby białych krwinek	-0,090
Anemia	-0,119
Neutropenia	-0,090
Leukopenia	-0,090

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie dostarlimabu w miejsce BSC w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przeliczeniu na jednego pacjenta jest [redacted]. Oszacowana wartość parametru ICUR [redacted] natomiast [redacted]. Oszacowany ICUR [redacted] progu opłacalności¹¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, natomiast współczynnik ICUR oszacowany [redacted]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Wyniki CUA z perspektywy NFZ dla porównania dostarlimab vs BSC

Parametr	DOS	BSC	Różnica
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

¹¹ 175 926 zł/QALY

Parametr	DOS	BSC	Różnica

Skróty: BSC – najlepsza terapia standardowa (ang. *best standard of care*), DOS – dostarlimab, ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *incremental cost-effectivnes ratio*), ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*), LYG – zyskane lata życia (ang. *life years gained*), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)

Szczegółowe kategorie kosztów wchodzące w skład kosztów całkowitych zaprezentowano w AE wnioskodawcy na str. 70-71 [redacted] oraz na stronie 72 [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted] za opakowanie leku [redacted]. Oszacowana cena zbytu netto jest [redacted]

W opinii analityków Agencji z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad chemioterapią, spełnione są okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

- krótszy horyzont (10 lat);
- brak dyskontowania (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych);
- rozkłady krzywych określających
 - OS dla obydwu ramion ([redacted]);
 - PFS dla obydwu ramion ([redacted]);
 - TOT dla obydwu ramion ([redacted]);
 - TOT dla DOS na podstawie krzywej z badania GARNET;
- dane o efektywności dla BSC na podstawie badania KEYNOTE-775;
- brak uwzględnienia zanikania efektu terapeutycznego;
- udziałów terapii uwzględnionych w ramach BSC:
 - z uwzględnieniem PLD, rozkład z UK RWE po uwzględnieniu odsetków z ankiety;
 - rozkład jak UK RWE bez uwzględnienia PLD,
- udziałów terapii uwzględnionych w ramach kolejnej linii leczenia na podstawie UK RWE;
- użyteczności stanów zdrowia na podstawie:

- danych z badania GARNET z uwzględnieniem czasu do zgonu (normy polskie)
- na podstawie badania ZoptEC;
- na podstawie publikacji Thurgar 2021 (KEYNOTE-158);
- brak uwzględnienia modyfikacji użyteczności związanej z wiekiem;
- koszt badań genetycznych na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ;
- koszty monitorowania terapii DOS na podstawie ryczału za diagnostykę w leczeniu chorych na raka jajnika;
- częstość wizyt monitorujących odbywanych przez pacjentki bez progresji i aktywnego leczenia na poziomie 2 miesięcy.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki wariantów analizy wrażliwości, które miały największy wpływ na zmianę wartości ICUR (odchylenia względem wariantu podstawowego). Szczegółowe wyniki zawiera AE wnioskodawcy na str. 81-87.

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR względem wariantu podstawowego ma wariant zakładający [REDACTED], wówczas wartość ICUR wzrasta [REDACTED]. Z kolei wariant, który ma największy wpływ na spadek wartości ICUR względem wariantu podstawowego ma wariant zakładający [REDACTED], wówczas wartość ICUR maleje [REDACTED]. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wariantów, które mają największy wpływ [REDACTED] względem wartości ICUR z wariantu podstawowego

-Wariant	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Długość horyzontu 10 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dyskontowanie 0%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] dla krzywej OS dla DOS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] dla krzywej OS dla BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas trwania leczenia DOS (na podstawie krzywej PFS z badania GARNET)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dane o efektywności BSC (na podstawie badania Keynote-775)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak uwzględnienia zanikania efektu terapeutycznego DOS dla OS i PFS oraz brak uwzględnienia <i>stopping rule</i> dla ToT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych badania ZoptEC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Thurgar 2021 (KEYNOTE-158)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak uwzględnienia modyfikacji użyteczności związanej z wiekiem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: BSC – najlepsza terapia standardowa (ang. *best standard of care*), DOS – dostarlimab, ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*), OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*), ToT – czas trwania terapii (ang. *time of treatment*)

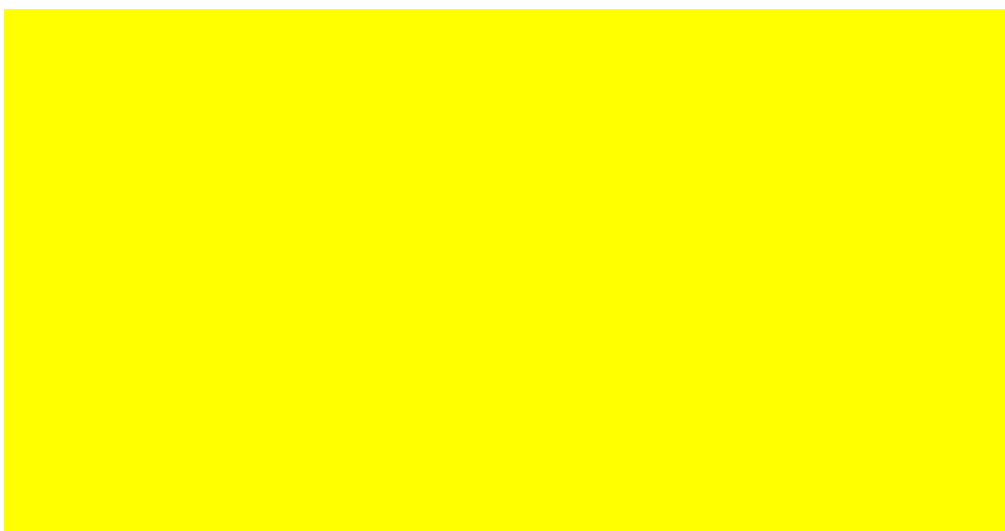
Probabilistyczna analiza wrażliwości



Rysunek 6. Scatter [redacted]



Rysunek 7. Krzywa [redacted]



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W ramach wszystkich analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla wnioskowanego leku jest terapia standardowa obejmująca chemioterapię lub hormonoterapię. Szczegółowy komentarz dot. komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca w analizach wskazuje, że z uwagi na wykazaną wyższość w oparciu o jakościowe zestawienie wyników dla DOS (wyniki badania GARNET) vs BSC (wyniki badania KEYNOTE-775), oraz z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, przeprowadzono analizę kosztów użyteczności. Należy jednak zaznaczyć, iż powyższe nie jest uzasadnieniem dla przeprowadzonej analizy CUA. Niemniej w ramach analizy klinicznej przedłożono również wyniki porównania DOS vs BSC (chemioterapią) metodą MAIC, na podstawie której wykazano wyższość DOS w zakresie OS. Powyższe dane zostały uwzględnione w modelu i z tego względu analitycy Agencji uznają wybraną technikę analityczną za uzasadnioną. Niemniej należy wskazać, iż powyższe porównania cechują się znacznymi ograniczeniami, z tego względu wyniki CUA należy interpretować z dużą ostrożnością.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego, wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	Wnioskodawca przyjął dożywotni (40-letni) horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano również 10-letni horyzont czasowy. Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż dane kliniczne pochodzą z badania o medianie okresu obserwacji wynoszącej 27,6 miesięcy, w związku powyższym konieczną jest ekstrapolacja danych na znacznie dłuższy okres, co związane jest z dużą niepewnością. Co więcej, mediana wieku pacjentów w modelu wynosi 63,4 lat. Tym samym, biorąc pod uwagę oczekiwaną długość przeżycia pacjentek w podanym wieku, bardziej zasadne wydaje się przyjęcie krótszego horyzontu, na co wskazuje również australijska Agencja PBAC. Szerszy komentarz zawarto w rozdziale 5.3.2.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Uzasadniono wybór zestawu użyteczności. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości uwzględniając 3 warianty alternatywnych wartości użyteczności.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 8 AE):

- *Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany.*
- *Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.*

- W analizie uwzględniono zjawisko zanikania efektu terapeutycznego dostarlimabu oraz odpowiednie założenia dotyczące przerywania terapii (stopping rule) poprzez przyjęte modyfikacje krzywych parametrycznych OS, PFS i ToT. Brak jest danych długoterminowych pozwalających na właściwą prognozę efektywności i czasu trwania leczenia dostarlimabem w praktyce klinicznej. W ramach analizy wrażliwości przetestowano brak uwzględnienia zanikania efektu terapeutycznego dostarlimabu dla OS i PFS oraz brak uwzględnienia stopping rule dla ToT, czyli przebieg efektywności dostarlimabu zgodnie z krzywymi parametrycznymi.

Uwaga analityków Agencji:

Wnioskodawca założenie o zanikaniu efektu terapeutycznego oparł o opinię brytyjskich ekspertów. Niemniej z uwagi na brak dobrej jakości dowodów na poparcie przyjętego efektu, powyższe założenie jest obciążone wysoką niepewnością. Wydaje się, że pewne korzyści po zakończeniu zastosowania immunoterapii zostaną utrzymane, niemniej skala ww. efektu jest nieznana. Nie jest również pewne czy utrzymanie efektu leczenia w czasie będzie miało miejsce w praktyce klinicznej we wnioskowanej populacji. Z tego względu wyniki analizy należy interpretować z ostrożnością. Wątpliwości w zakresie zjawiska zanikania efektu terapeutycznego wyraziła również brytyjska Agencja NICE w swojej rekomendacji. Wnioskodawca przeprowadził oszacowania w wariancie analizy wrażliwości bez uwzględnienia ww. efektu, wówczas wartość współczynnika ICUR [redacted] w porównaniu do wyniku ICUR wariantu podstawowego.

- Udziały schematów stosowanych w ramach BSC (ramię komparatora) oraz udziały leków stosowanych w kolejnej linii leczenia (po progresji choroby) ustalono w oparciu o dane uzyskane z brytyjskiego badania UK RWE oraz przeprowadzonego wśród polskich ekspertów badania ankietowego.
- Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane pacjentom, u których wystąpi progresja. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.

Dodatkowe uwagi analityków AOTMiT

- Wnioskodawca nie odnalazł badań skuteczności dla hormonoterapii w analizowanej populacji, z tego względu w analizie ekonomicznej przyjęto chemioterapię jako reprezentanta komparatora BSC z uwagi na największy udział w terapii (najlepsza terapia standardowa). Udział poszczególnych schematów w ramieniu BSC określono za pomocą opinii ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów brytyjskich. Brak jest wiarygodnych danych potwierdzających powyższe założenie, co wpływa na wiarygodność oszacowań.
- Wnioskodawca błędnie argumentuje zasadność przeprowadzenia CUA, wskazując, iż wykazano wyższość DOS vs BSC na podstawie jakościowego zestawienia wyników. Niemniej w modelu uwzględniono wyniki pochodzące z porównania metodą MAIC, w której wykazano wyższość DOS nad BSC, (chemioterapią) co uzasadnia przeprowadzenie CUA. Wyniki analizy CUA należy jednak interpretować z ostrożnością.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozd. 8 AE):

- Charakterystykę pacjentek zaczerpnięto z badania GARNET. Charakterystyka polskich pacjentek z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, nie odnaleziono jednak polskich danych właściwych do wykorzystania w obliczeniach analizy.
- Parametry modelowane przez krzywe przeżycia (PFS, OS i długość terapii) dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym w badaniach GARNET oraz UK RWE i KEYNOTE-775. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont.

Komentarz analityków agencji

W analizie przyjęto 40-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywotniemu. Wnioskodawca zaznacza, że założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii z uwagi na fakt, iż w tak przyjętym horyzoncie zgon wystąpił u >99% populacji pacjentek.

Przyjęcie 40-letniego horyzontu czasowego wiąże się z niepewnością związaną z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji. Należy podkreślić również niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących dostarlimab w badaniu klinicznym, co wpływa na

niepewność wyników. Ponadto biorąc pod uwagę wiek pacjentów wchodzących do modelu założony przez wnioskodawcę (tj.: średnio 63,4 lat) oraz niekorzystne rokowanie w raku endometrium (odsetek 5-letnich przeżyć u pacjentek w stadium III wynosi ok. 45%, natomiast w stadium IV jedynie ok. 10%¹²) modelowane przeżycie wiąże się z niepewnością, stąd przyjęty w ramach AE horyzont czasowy wydaje się za długi. Wybór krótszego horyzontu czasowego znajduje również uzasadnienie w australijskiej rekomendacji PBAC 2022, gdzie zaznaczono, że przyjęcie krótszego (w przypadku rekomendacji PBAC 5-letniego) horyzontu czasowego byłoby bardziej odpowiednim założeniem (przy równoczesnym nieuwzględnieniu kosztów opieki terminalnej w krótszym horyzoncie). Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości zakładając krótszy 10-letni horyzont czasowy. Wyniki AW wykazały, że przyjęcie alternatywnych wartości dla horyzontu czasowego wpływa znacząco na wyniki analizy [redacted] doprowadzając wówczas do [redacted].

Dodatkowe uwagi analityków Agencji

- Kwalifikacja pacjentów do programu lekowego wymaga przeprowadzenia badań w kierunku statusu dMMR/MSI-H. Wnioskodawca uwzględnił koszt przeprowadzenia ww. badań na poziomie średniej arytmetycznej spośród odnalezionych cen wykonania badania w sektorze prywatnym na poziomie 603,33 PLN. Należy jednak wskazać, że istnieje możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego w onkologii ginekologicznej zgodnie z wyceną na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ. W ramach NFZ dostępne są świadczenia obejmujące badania genetyczne wykonywane w chorobach nowotworowych tj. podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych lub zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych. Zdaniem analityków Agencji cena badań uwzględniona w wariancie podstawowym powinna być bliższa wycenie na podstawie danych NFZ. Niemniej należy zaznaczyć, że wnioskodawca przedstawił wariant analizy wrażliwości z uwzględnieniem ww. danych. Zgodnie z oszacowaniami przyjęcie wyceny badań genetycznych na podstawie danych NFZ wpływa w niewielkim stopniu na wzrost współczynnika ICUR [redacted], a wnioskowanie nie zmienia się.
- W badaniu UK-RWE, na podstawie którego przyjęto dane o skuteczności BSC nie oceniano PFS. Jako surogatowy punkt końcowy do analizy włączono dane dot. czasu do następnej terapii (TTNT, ang. *time to next treatment*). Ponadto w badaniu UK-RWE nie przeprowadzono badań w kierunku obecności dMMR/MSI-H, w przeciwieństwie do badania KEYNOTE-775. Warto wskazać, że w przypadku przyjęcia danych o skuteczności dla BSC na podstawie badania KEYNOTE-775 (wariant analizy wrażliwości) ICUR [redacted] a uwzględnienie powyższego wariantu [redacted] skutkuje zmianą wnioskowania [redacted].
- Wnioskodawca w ramach wariantu podstawowego przyjął, iż wartość użyteczności u pacjentek bez progresji wynosi [redacted], a po progresji [redacted]. Przyjęte wartości wydają się być [redacted], w szczególności biorąc pod uwagę fakt, iż użyteczność stanu zdrowia kobiet w wieku 63-64 lat jest [redacted] – [redacted], a u pacjentek w wieku 65-74 lat jest [redacted] – [redacted] od przyjętej wartości użyteczności po progresji [redacted]. Wnioskodawca testował ww. parametr poprzez wprowadzenie alternatywnych wartości użyteczności, m.in.:
 - z badania ZoptEC – użyteczność przed progresją [redacted], użyteczność po progresji [redacted] (wariant 1),
 - z badania Thurgar 2021 – użyteczność przed progresją [redacted], użyteczność po progresji [redacted] (wariant 2).

Uwzględnienie wariantu 1 skutkuje [redacted] wartości ICUR [redacted] w porównaniu z wariantem podstawowym, natomiast zastosowanie wariantu 2 skutkuje [redacted] wartości ICUR [redacted]. Warto w tym miejscu wskazać, że dla obydwu wariantów alternatywne wartości użyteczności skutkują [redacted]. Dla porównania w australijskiej rekomendacji PBAC 2022 wskazano, że wartość użyteczności przed progresją u pacjentek przy uwzględnieniu algorytmu punktowego dla Australii wyniosła 0,726, natomiast po progresji 0,684. Wartości te są [redacted] od tych przyjętych w analizie podstawowej niniejszej analizy.

- Wnioskodawca na podstawie opinii brytyjskich ekspertów przyjął m.in. odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po dwóch i pięciu latach od rozpoczęcia terapii. Zdaniem analityków Agencji należałoby

¹² źródło: <https://www.szpitalnaklinach.pl/blog/leczenie-raka-szyjki-macicy/> (data dostępu: 11.04.2023 r.)

skorzystać z alternatywnych danych lub opinii polskich ekspertów, tak aby model jak najdokładniej odzwierciedlał warunki polskie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Wnioskodawca przeanalizował wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono również kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wnioskodawca wskazał, że wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, że brak jest danych pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej dla dostarlimabu. Przeprowadzono natomiast walidację dla BSC.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej porównano krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego pacjentek z badania UK RWE z krzywymi przeżycia całkowitego z badania KEYNOTE-775 oraz krzywymi pochodzącymi z rejestru Flatiron Health odnalezonego w ramach analizy klinicznej (wykres znajduje się w AE wnioskodawcy na str. 92). Zdaniem wnioskodawcy przeprowadzona walidacja wskazuje na dobre odzwierciedlenie przeżycia pacjentek z populacji docelowej stosujących BSC w warunkach polskich.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przedłożył wyniki 5 publikacji analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania dostarlimabu w leczeniu raka endometrium. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 44. Skrócowa charakterystyka i wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dot. dostarlimabu w raku endometrium

dPublikacja, rok (państwo)	Populacja	Metodyka	Wyniki ¹³
AOTMiT 2022 (TLI) (Polska)		<p><u>Interwencje:</u> DOS vs hipotetyczny komparator</p> <p><u>Modelowanie:</u> brak modelu farmakoekonomicznego, CEA</p> <p><u>Horyzont:</u> 39,5 tygodnia – do wyliczeń kosztu terapii, dożywni dla efektów</p>	<p><u>LY:</u></p> <p>Dostarlimab: 0,76</p> <p>Hipotetyczny komparator: 0</p> <p>Różnica LY: 0,76</p>
CADTH 2022 (Kanada)	Monoterapia 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	<p><u>Interwencje:</u> DOS vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mix aktualnych terapii • Doksorubicyna w monoterapii • Karboplatyna w monoterapii • Pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD) • Paklitaksel w monoterapii • Karboplatyna + paklitaksel • Karboplatyna + PLD <p><u>Modelowanie:</u> CUA (<i>partitioned survival model</i>),)</p> <p><u>Horyzont:</u> dożywni (40 lat)</p>	<p><u>ICER:</u></p> <p>Dostarlimab vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLD: 138 486 USD (591 335 PLN) • Doksorubicyna: 139 936 USD (597 527 PLN) • Paklitaksel: 147 467 USD (629 684 PLN) • CMT: 159 352 USD (680 433 PLN) • Carboplatin + PLD: 160 664 USD (686 035 PLN) • Carboplatin + paclitaxel: 164 193 USD (701 104 PLN) • Carboplatin: 171 989 USD (734 393 PLN) <p><u>Wyniki po korekcie CADTH:</u></p> <p><u>ICER:</u> w przedziale od 185 452 USD (791 880 PLN) do 446 759 USD (1 907 661 PLN)</p>
NICE 2022 (Wielka Brytania)		<p><u>Interwencje:</u> DOS vs aktualna praktyka kliniczna</p> <p><u>Modelowanie:</u> CEA, (<i>partitioned survival model</i>),)</p> <p><u>Horyzont:</u> 40 lat</p>	<p>ICUR = 38 363 £ (203 324 PLN)</p>

¹³ Przeliczono zgodnie z kursem walut NBP na dzień 16.04.2023 r.: 1 USD (\$) = 4,27 PLN, 1£ = 5,30 PLN, źródło: <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>

dPublikacja, rok (państwo)	Populacja	Metodyka	Wyniki ¹³
		<u>Dyskontowanie</u> : 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	
SMC 2022 (Szkocja)		<u>Interwencje</u> : DOS vs BSC <u>Modelowanie</u> : CUA (partitioned survival model) <u>Horyzont</u> : Dożywotni (40 lat),	ICUR = 35 811 £ (189 798 PLN)
Dioun 2023 (USA)	Dorośle pacjentki z nawrotowym rakiem endometrium z dMMR, który uległ progresji po leczeniu karboplatiną i paklitaksellem.	<u>Interwencja</u> : DOS vs pembrolizumab vs PLD <u>Modelowanie</u> : model Markowa CUA <u>Horyzont</u> : 2 lata, 5 lat, 10 lat <u>Dyskontowanie</u> 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	<u>QALY</u> : PLD: 0,67 0,80 0,83 Pembr: 0,95 1,38 1,78 DOS: 0,96 1,41 1,85 <u>Koszty</u> : PLD: \$55 732 (237 975 PLN) \$66 531 (284 087 PLN) \$68 013 (290 416 PLN) Pembr: \$154 597 (660 130 PLN) \$186 297 (795 488 PLN) \$193 542 (826 424 PLN) DOS: \$151 533 (647 046 PLN) \$182 851 (780 774 PLN) \$190 469 (813 301 PLN) <u>ICER</u> : PLD: N/A Pembrolizumab: zdominowany (rozszerzona dominacja) DOS: <ul style="list-style-type: none"> • 333 913 \$/QALY = 1 425 809 PLN/QALY • 192 239 \$/QALY = 820 861 PLN/QALY • 119 750 \$/QALY = 511 333 PLN/QALY

Skróty: AOTMIT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, DOS – dostarlimab, CEA – analiza efektywności kosztów, CUA – analiza użyteczności kosztów, ICER – współczynnik użyteczności kosztów, ICUR – współczynnik użyteczności kosztów, LY – lata życia (ang. life years), Pembr – pembrolizumab, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PLD – pegylowana liposomalna doksorubicyna, QALY – lata życia skorygowane o jakość, SMC - Scottish Medicines Consortium, TLI – technologie o wysokiej innowacyjności

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca jako koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H przyjął średnią cenę diagnostyki w laboratoriach prywatnych. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował wariant analizy z uwzględnieniem kosztu badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H na podstawie danych NFZ dla świadczenia: *złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych* (kod 5.53.01.0005002, tj. 1 878,11 PLN). Z uwagi na fakt, iż w opinii przesłanej do Agencji prof. Mariusz Bidziński, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej wskazał, że omawiane badanie genetyczne powinno zostać zakwalifikowane jako *zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych* (kod 5.53.01.0005003, tj. 3 521,81 PLN)¹⁴, analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne z użyciem modelu wnioskodawcy z uwzględnieniem wyższego kosztu badań diagnostycznych na poziomie 3 521,81 PLN. Przy ww. założeniu wartość współczynnika ICUR w porównaniu z wariantem podstawowym

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena opłacalności dostarlimabu (Jemperli) w porównaniu z opcjonalnymi sposobami postępowania 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 leczenia zawierającego platynę.

¹⁴ W oszacowaniach uwzględniono również wycenę punktu zgodnie z założeniami wnioskodawcy na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ dla kodu produktu kontraktowanego 11.1210.053.02 za rok 2023

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności porównując skuteczność i bezpieczeństwo dostarlimabu z najlepszą terapią standardową (BSC), w skład której wchodzi paklitaksel, doksorubicyna, karboplatyna+paklitaksel, karboplatyna, karboplatyna+gemcytabina, cisplatyna, karboplatyna+dokсорubicyna oraz cisplatyna+dokсорubicyna.

Wyniki analizy podstawowej, wskazują, iż zastosowanie dostarlimabu w miejsce BSC w 40-letnim horyzoncie czasowym jest [redacted]. Oszacowana wartość parametru ICUR [redacted]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wzrost wartości ICUR względem wariantu podstawowego ma wariant zakładający [redacted], wówczas wartość ICUR wzrasta [redacted]. Z kolei wariant, który ma największy wpływ na spadek wartości ICUR względem wariantu podstawowego ma wariant zakładający [redacted], wówczas wartość ICUR maleje [redacted].

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii [redacted]

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu¹⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

W opinii analityków Agencji z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad komparatorem, spełnione są okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

[redacted]

[redacted]

[redacted].

Analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami. Przyjęta w analizie technika analityczna CUA została oparta na danych pochodzących z analizy MAIC i modelowaniu krzywych m.in. dla przeżycia i PFS, z tego względu jej wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością. Przyjęty w analizie 40-letni horyzont czasowy również stanowi założenie nazbyt optymistyczne. Przyjęcie tak długiego horyzontu czasowego wiąże się z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji, a biorąc pod uwagę niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących dostarlimab w badaniu klinicznym, brak wiarygodnych porównań z komparatorem oraz wiek pacjentek wchodzących do modelu, powyższe założenie związane jest z dużą niepewnością. Dodatkowo przyjęte przez wnioskodawcę wartości użyteczności wydają się być [redacted], w szczególności biorąc pod uwagę fakt, iż użyteczność stanu zdrowia kobiet w wieku 63-64 jest [redacted] – [redacted], a u pacjentek w wieku 65-74 lat jest [redacted] – [redacted] od przyjętej wartości użyteczności po progresji [redacted]. Wnioskodawca testował alternatywne m.in. [redacted] wartości użyteczności. Uwzględnienie [redacted] wartości na podstawie badania ZoptEC oraz Thurgar 2021 skutkowało [redacted] wartości ICUR o odpowiednio [redacted]. Warto w tym miejscu wskazać, że dla obydwu wariantów alternatywne wartości użyteczności skutkują [redacted]. Ponadto część danych wejściowych (m.in. odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po dwóch i pięciu latach od rozpoczęcia terapii) wnioskodawca oparł o opinie brytyjskich ekspertów, zdaniem analityków Agencji należałoby skorzystać z alternatywnych danych lub opinii polskich ekspertów, tak aby model jak najdokładniej odzwierciedlał warunki polskie.

¹⁵ 175 926 zł/QALY

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dostarlimabu (DOS, Jemperli) w terapii dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym (stadium \geq IIIB) rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2023-2024 r.)

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym lek Jemperli nie podlega refundacji. Przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, którą określono na podstawie wyników badania ankietowanego.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie dostarlimabu (Jempreli) ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Lek będzie dostępny dla pacjentek bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz z jednokierunkowej analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią 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, spełniające kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów we wnioskowanym wskazaniu w analizie podstawowej wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), Map Potrzeb Zdrowotnych (publikacji Więckowska

2015) oraz badania ankietowego przeprowadzonego w 2021 r. wśród 5 polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu raka endometrium.

Na podstawie danych KRN dotyczących liczby nowo zdiagnozowanych pacjentek w wieku co najmniej 15 lat z rozpoznaniem raka endometrium (ICD 10: C54) w latach 1999-2019, wnioskodawca dokonał prognozy liniowej liczby nowych pacjentek z rakiem endometrium na lata 2020-2024. Dodatkowo na podstawie danych z publikacji Więckowska 2015 w oszacowaniach uwzględniono fakt, że średnia kompletność danych w bazie KRN z lat 2010–2012 dla raka endometrium wynosi 84,5%.

W następnych krokach wnioskodawca oszacowania liczebności populacji docelowej oparł na opiniach ankietowanych 5 ekspertów klinicznych, którzy wskazali odsetki pacjentów o wnioskowanej charakterystyce. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 45. Etapy oszacowania wnioskodawcy – populacja z zaawansowanym rakiem endometrium (

Parametr	Źródło	2023	2024
Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z rakiem endometrium	Mapy onkologiczne, dane KRN	8 405	8 589

Tabela 46. Etapy oszacowania wnioskodawcy – populacja z zaawansowanym rakiem endometrium (

Parametr	Źródło	2023	2024
Liczba nowo zdiagnozowanych dorosłych pacjentek z rakiem endometrium	Mapy onkologiczne, dane KRN	8 405	8 589

Wnioskodawca w następnym kroku

Częstość

występowania dMMR/MSI H u pacjentek z rakiem endometrium (26%), przyjęto na podstawie przeglądu systematycznego Lorenzi 2020.

Tabela 47. Etapy oszacowania wnioskodawcy – populacja wnioskowana

Parametr	2023	2024
Liczba dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie / po CTH-Pt		
Liczba pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H		
(odsetek 26% na podstawie badania Lorenzi 2020)		

Udział w rynku

Oszacowania dot. wielkości populacji w scenariuszu istniejącym (brak refundacji leku Jemperli) oraz w scenariuszu nowym, w którym wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji o objęciu refundacją, oparto o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych oraz badanie RWA (ang. real-world evidence) z National Cancer Registration and Analysis Service (NCRAS) przeprowadzone w populacji brytyjskiej. W scenariuszu istniejącym na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych wnioskodawca przyjął, że pacjentek z populacji docelowej stosuje BSC opartą o pochodne platyny, a pozostałe otrzymuje BSC bez zastosowania pochodnych platyny. Rozkład terapii w ramach podgrup otrzymujących terapię z platynami i bez przyjęto na podstawie badania RWE uwzględniając terapie refundowane w Polsce. W scenariuszu nowym założono, że będą stosować terapię dostarlimabem.

Szczegółowe dane dotyczące udziałów w rynku poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Udziały w rynku poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i w scenariuszu nowym

Schemat	Udziały w rynku – scenariusz istniejący	Udziały w rynku – scenariusz nowy

* Pegylowana liposomalna doksorubicyna (PLD) nie jest obecnie refundowana w Polsce w leczeniu raka endometrium, dlatego w analizie podstawowej przyjęto, że pacjentki z badania RWE stosujące PLD, w warunkach polskich będą stosować schematy z klasyczną doksorubicyną (pacjentki stosujące PLD w monoterapii będą stosować doksorubicynę w monoterapii, a pacjentki leczone schematem karboplatyna + PLD w badaniu RWE w warunkach polskich będą leczone schematem karboplatyna + doksorubicyna).

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnych;

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

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

Czas trwania leczenia

Średnią długość terapii dostarlimabem wyznaczono na podstawie krzywej określającej czas trwania leczenia dostarlimabem uwzględnionej w analizie ekonomicznej. Średnią długość terapii w ciągu 1. roku od rozpoczęcia leczenia przyjęto jako [redacted] dni, natomiast średnią długość terapii w ciągu 2 lat rozpoczęcia terapii przyjęto jako [redacted] dni. Natomiast średnią długość terapii BSC przyjęto na podstawie krzywej określającej czas trwania leczenia BSC na podstawie danych z brytyjskiego UK RWE uwzględnionej w analizie ekonomicznej jako [redacted] dni. 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.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących terapię dostarlimabem w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [redacted]

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

*wnioskodawca w odpowiedzi na wymagania minimalne wyjaśnił, że wskazanie wnioskowane jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym. Ponadto podkreślił: intencją doszczegółowienia kryteriów włączenia do programu lekowego nie było zawężenie populacji względem rejestracji, a jedynie ustalenie stanu klinicznego pacjentki pozwalającego na zastosowanie jakiegokolwiek aktywnej terapii. Wymienione kryteria kwalifikacji wynikają ze szczegółowych zapisów ChPL oraz polskiej i międzynarodowej praktyki postępowania z pacjentami w chorobach onkologicznych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Jemperli w ramach proponowanego programu lekowego [redacted]

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok [PLN]	II rok [PLN]	I rok [PLN]	II rok [PLN]
Scenariusz istniejący				
Koszt DOS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt BSC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszt DOS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok [PLN]	II rok [PLN]	I rok [PLN]	II rok [PLN]
Koszt BSC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszt DOS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt BSC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: DOS – dostarlimab, BSC – chemioterapia paliatywna / najlepsza opieka wspomagająca, ang. best supportive care, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	<p>Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych epidemiologicznych (dane KRN, Map Potrzeb Zdrowotnych) oraz danych pochodzących z opinii 5 ekspertów klinicznych. Powyższe oszacowania budzą wątpliwości analityków Agencji, gdyż w przeważającej części etapów przeprowadzonych obliczeń posłkowano się opiniami ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów. Ponadto warto zaznaczyć, że w oszacowaniach populacji docelowej nie uwzględniono pacjentek już zdiagnozowanych, a jedynie dokonano prognozy zachorowań i na tej podstawie przeprowadzone zostały kolejne etapy obliczeń.</p> <p>Opinie, jakie uzyskała Agencja od ankietowanych ekspertów klinicznych różnią się od oszacowań wnioskodawcy. Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński oraz prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński [redacted], która kwalifikowałaby się do terapii lekiem Jemperli we wnioskowanym wskazaniu po objęciu go refundacją tj. 250-350 pacjentek – [redacted]</p> <p>Wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości część założeń z wykorzystaniem danych epidemiologicznych pochodzących z danych literaturowych, [redacted].</p> <p>Powyższe ograniczenia szerzej skomentowano w rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA. Natomiast oszacowania Agencji z uwzględnieniem liczebności populacji na podstawie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych przedstawiono w rozdz.6.3.3.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/?	<p>Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Jednak rozpoczęcie horyzontu przyjęto jako styczeń 2023 r. Biorąc pod uwagę czas trwania procesów refundacyjnych dla produktów leczniczych oraz datę złożenia wniosku należałoby założyć, iż lek Jemperli, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zostanie objęty finansowaniem nie wcześniej niż po roku od złożenia wniosku. Wnioskodawca w odpowiedzi na wymagania minimalne wskazał, że przedstawił wariant analizy wrażliwości, w ramach którego horyzont czasowy analizy został przesunięty na lata 2024–2025. Podkreślono również, że zmiana horyzontu czasowego nie ma</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Niepewność budzi przyjęcie przez wnioskodawcę w oszacowaniach analizy podstawowej, kosztów badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H jako średnia cena diagnostyki w laboratoriach prywatnych. Powyższe ograniczenia szerzej skomentowano w rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA oraz AE wnioskodawcy rozdz. 3.6.3.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W ramach APD i AKL wnioskodawca wskazuje, iż komparatorem dla wnioskowanego leku jest BSC, w którego skład wchodzi: <i>chemioterapia lub hormonoterapia paliatywna, opierające się na wymienionych substancjach aktywnych: paklitaksel, karboplatyna, cisplatyna, doksorubicyna, ifosfamid, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu, tamoksifen. Stosowane w różnych schematach, uwzględniających również inne substancje refundowane w raku endometrium w Polsce.</i> Wnioskodawca wskazuje na brak badań klinicznych oceniających skuteczność hormonoterapii u pacjentek z populacji docelowej, jej bardzo rzadkie stosowanie w praktyce klinicznej oraz fakt, że przyjętą jako komparator BSC należy utożsamiać z terapią paliatywną bez względu na jej skład. W AE oraz BIA w składzie BSC uwzględniono jedynie chemioterapię. Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali hormonoterapię jako technologię alternatywną oraz określili, że stosowana jest ona u ok. 10-15% pacjentów.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd	Produkt leczniczy Jemperli nie jest obecnie refundowany.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach nowej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań, a także przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością. Jednak części testowanych parametrów nie oparto na alternatywnych źródłach danych, tylko arbitralnych założeniach wnioskodawcy. Powyższe ograniczenia szerzej skomentowano w rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):

- 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.*

Komentarz Agencji:

W ramach analizy podstawowej oszacowania liczebności populacji zostały w głównej mierze oparte na opiniach ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości testując wartości niepewne, jednak część z nich nie oparto na alternatywnych źródłach danych

Wnioskodawca wskazał na

Wnioskodawca zaznaczył, że *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. (...)*

Biorąc powyższe pod uwagę można przypuszczać, iż odsetek testowanych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę może być wyższy niż przyjęty oraz testowany w ramach analizy wrażliwości przez wnioskodawcę. Warto zaznaczyć, że ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali na . Ponadto dr hab. n. med. Grzegorz Panek zaznaczył, że *klasyfikacja molekularna raka trzonu macicy jest rekomendowana jako opcja. Jeśli stanie się obowiązkowym standardem postępowania to praktycznie wszystkie chore z nowo rozpoznany RTM oraz z procesem nawrotowym będą wymagały tego typu diagnostyki. Może to oznaczać wykonanie ponad 5000 badań.* Dlatego też w rozdz. 6.3.3 przedstawiono oszacowania własne wydatków płatnika publicznego uwzględniające liczbę populacji docelowej, w tym wyższy odsetek testowany pod kątem dMMR/MSI-H.

- *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.*

Komentarz Agencji:

Wnioskodawca wskazuje na potencjalnie niewielki wpływ na wyniki analizy braku uwzględnienia kosztów kolejnych linii leczenia, kosztów monitorowania stanu zdrowia po zakończonym leczeniu oraz kosztów opieki terminalnej, jednak nie przedstawił wystarczającego uzasadnienia na poparcie tego twierdzenia, co przekłada się na niepewność tego założenia.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji

- Koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H wnioskodawca przyjął jako średnią cenę diagnostyki w laboratoriach prywatnych. Należy jednak wskazać, że istnieje możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego w onkologii ginekologicznej zgodnie z wyceną na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ. Na możliwość taką wskazali również ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni. Wnioskodawca w odpowiedzi na wymagania minimalne przedstawił w ramach AW wariant z uwzględnieniem kosztów testowania dMMR/MSI-H na podstawie taryfikatora NFZ. Należy wskazać na dużą różnicę w kosztach przyjętych przez wnioskodawcę w analizie podstawowej (603,33 zł) i w analizie wrażliwości (1 362,24 zł (koszt hospitalizacji) + 1 878,11 zł (koszt złożonych badań genetycznych), łącznie 3 240,35 zł) – wnioskodawca założył arbitralnie, że badania te rozliczane będą na podstawie świadczenia: *złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych* (kod 5.53.01.0005002)). Przyjęcie kosztów testowania dMMR/MSI-H na podstawie taryfikatora NFZ, zgodnie z założeniami wnioskodawcy w analizie wrażliwości skutkuje [REDACTED].

W opinii przesłanej do Agencji prof. Mariusz Bidziński, Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej wskazał, że omawiane badania genetyczne powinny być zakwalifikowane jako zaawansowane. Zgodnych z wyceną NFZ koszt świadczenia: *zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych* (kod 5.53.01.0005003)¹⁶, wynosi 3 521,81 zł. Uwzględniając dodatkowo koszty hospitalizacji wynoszące 1 362,24 zł, łączny koszt badań wynosi 4 884,05 zł. Przyjęcie kosztów testowania dMMR/MSI-H na podstawie taryfikatora NFZ i rozliczanie ich jako świadczenie *zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych* [REDACTED].

- W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca nie przetestował alternatywnych danych dot. częstości występowania nawrotów u pacjentek w stadium FIGO I-II, pochodzących z odnalezionego badania Michalak 2020, stanowiącego najnowsze źródło informacji spośród odnalezionych, w którym wykazano, że u 21% i 42% pacjentek odpowiednio w stopniu zaawansowania FIGO I i II nastąpił nawrót. Wnioskodawca w odpowiedzi na wymagania minimalne zaznaczył, że dane z niego pochodzące znacznie odbiegają od wyników pozostałych odnalezionych badań, [REDACTED], stąd uznano je za niereprezentatywne oraz nieprawdopodobne wartości skrajne. Ze względu na brak aktualniejszych danych analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania, uwzględniające dane z badania Michalak 2020, traktując je jako wartości maksymalne, skrajne. Ich uwzględnienie [REDACTED].

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w tym wariant minimalny oraz maksymalny oszacowań populacji, przy przyjęciu alternatywnych założeń dla poszczególnych parametrów:

- parametry populacyjne:
 - zapadalność (prognoza danych KRN);
 - rozkład stopnia zaawansowania nowotworu według FIGO (wariant 1: Więckowska 2015 (FIGO I-II: 74%, FIGO III-IV: 26%), 2 źródło: Chmyłko 2010 (FIGO I-II: 84%, FIGO III-IV: 16%);
 - nawrót choroby w stadium FIGO I-II (wariant 1: Ozgul 2017 (FIGO I-II:12%), [REDACTED]; [REDACTED]: Gottwald 2010 (FIGO I: 6%, FIGO II: 28%);
 - częstość przeprowadzania diagnostyki dMMR/MSI-H (liczebność z analizy podstawowej pomniejszona/powiększona o 20%: [REDACTED]);
 - częstość występowania dMMR/MSI-H (dolny/górny kraniec przedziału ufności z publikacji Lorenzi 2020: wariant 1: 23% i wariant 2: 29%);
 - horyzont analizy (2024-2025);

¹⁶ W oszacowaniach uwzględniono również wycenę punktu zgodnie z założeniami wnioskodawcy na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ dla kodu produktu kontraktowanego 11.1210.053.02 za rok 2023

- parametry dotyczące udziałów leków:
 - rozkład terapii w ramach BSC (wariant 1: z uwzględnieniem pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD, nierefundowana w Polsce), rozkład z badania RWE po uwzględnieniu również odsetków z ankiety ekspertów, wariant 2: rozkład jak w badaniu RWE, bez PLD);
- pozostałe parametry:
 - czas terapii DOS (wariant 1: rozkład krzywej ToT w ramieniu DOS: [REDACTED], wariant 2: na podstawie krzywej PFS w ramieniu DOS, rozkład: [REDACTED]);
 - koszt badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H (zgodnie z wyceną Zarządzenia Prezesa NFZ rozliczane jako świadczenie: *złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*);
 - koszty monitorowania terapii DOS w ramach programu lekowego (na podstawie kosztu ryczałtu Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej – olaparyb (1 rok terapii), niraparyb (1 rok terapii)

[REDACTED] (alternatywne źródło danych dot. nawrotu choroby w stadium FIGO I-II (6% i 28% w I i II roku refundacji (Gottwald 2010). Przy przyjęciu tego wariantu wydatki płatnika [REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w analizie wnioskodawcy w aneksie A, AWB (str.79- 83).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała na niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji oraz kosztów badań diagnostycznych dot. obecności dMMR/MSI-H.

Zgodnie z opiniami uzyskanymi od ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej wynosi ok. 250-350 pacjentek ([REDACTED])

Biorąc pod uwagę powyższe analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, uwzględniające wskazaną przez ekspertów liczebność populacji oraz koszty testowania dMMR/MSI-H na podstawie taryfikatora NFZ i rozliczanie ich jako świadczenie – zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (zgodnie z opinią prof. Mariusza Bidzińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej). Przy ww. założeniach objęcie refundacją leku Jemperli [REDACTED]

- [REDACTED]

•

Szczegółowe wyniki oszacowań zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne z uwzględnieniem liczebności populacji docelowej wskazanej przez ekspertów klinicznych (populacja 250-350 pacjentów)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]
Koszty inkrementalne				
Koszt DOS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty BSC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: BSC – najlepsza opieka wspomagająca, ang. best supportive care, DOS – dostarlimab, [redacted]

6.4. Komentarz Agencji

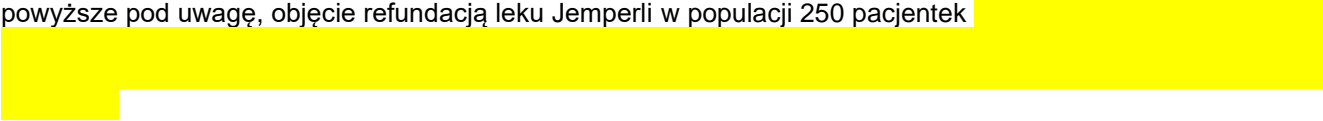
Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych dostarlimabu (DOS) w terapii dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym (stadium \geq IIIB) rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.

Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych stosujących terapię dostarlimabem w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego [redacted]. W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Jemperli w ramach proponowanego programu lekowego [redacted]

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. W analizie podstawowej w większości etapów przeprowadzonych oszacowań wykorzystano opinię ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż założenia dotyczące odsetka pacjentek, u których wykonywana będzie diagnostyka na obecność dMMR/MSI-H obarczone są dużą niepewnością, na co wskazał również wnioskodawca. Częstość wykonywania badań diagnostycznych dMMR/MSI-H jest jednym z kluczowych parametrów determinującym wielkość populacji docelowej. Aktualnie wybór schematu leczenia raka endometrium nie zależy od statusu dMMR/MSI-H. Warto zaznaczyć, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostarlimab byłby pierwszą terapią celowaną molekularnie dostępną w Polsce, w leczeniu raka endometrium. Wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości alternatywne założenia w tym zakresie, jednak było to jedynie pomniejszenie/powiększenie liczebności pacjentek przyjętej w analizie podstawowej o 20%, zgodnie z czym maksymalny odsetek testowanych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę wyniósł [redacted]

Zgodnie z opiniami uzyskanymi od ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej terapii wynosi ok. 250-350 pacjentek – [redacted]

Przeprowadzono oszacowania własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, uwzględniające liczebność populacji wskazaną przez ekspertów oraz koszty testowania dMMR/MSI-H na podstawie taryfikatora NFZ i rozliczanie ich jako świadczenie: *zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych* – zgodnie z opinią prof. Mariusza Bidzińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej. Biorąc powyższe pod uwagę, objęcie refundacją leku Jemperli w populacji 250 pacjentek



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności

W analizie zaproponowano obniżenie realnych cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym o 5% przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych. Uwzględniono wybrane leki, którym do końca 2023 roku wygasa decyzja refundacyjna.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

Ankietowani eksperci nie mieli uwag do zapisów programu lekowego. Dr hab. n. med. Grzegorz Panek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej wskazał, że: *brak uwag* (przyp. analityka: do programu lekowego) *wynika z konieczności ścisłego stosowania się do kryteriów wypracowanych w procesie rejestracji leku. Dłuższe doświadczenia w stosowaniu leku mogą wpłynąć na modyfikacje powyższych parametrów.*

Uwagi analityków Agencji:

Brak.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Jemperli (dostarlimab) 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.03.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Jemperli, dostarlimab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne warunkowe rekomendacje refundacyjne: NICE 2022 i SMC 2022 oraz 4 negatywne CADTH 2022, PBAC 2022, HAS 2021, G-BA 2021.

Zgodnie z pozytywną warunkową rekomendacją NICE 2022 dostarlimab jest rekomendowany u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR leczonych uprzednio chemioterapią zawierającą platynę, jako opcja terapeutyczna w ramach funduszu the Cancer Drugs Fund. Podkreślono ponadto, że wymagane jest zebranie pełnych danych potrzebnych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii, ponowna ocena planowana jest po 3 latach. W pozytywnej warunkowej rekomendacji SMC 2022 wskazano, że dostarlimab został dopuszczony do stosowania pod warunkiem prowadzenia bieżącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa we wnioskowanej populacji oraz ponownej oceny, gdy będą dostępne pełne dane z badania GARNET oraz RUBY (badanie w innej populacji niż rozważana, jednak mogące dostarczyć dodatkowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie dostarlimabu).

Natomiast w rekomendacjach negatywnych CADTH 2022, PBAC 2022, HAS 2021 podkreślono przede wszystkim znaczną niepewność wyników przedstawionego badania GARNET, wynikającą z jego metodyki (brak randomizacji, brak porównania z komparatorami, brak zaślepienia, mała liczebność próby, krótki okres obserwacji) oraz brak możliwości wyciągnięcia wniosków z przedstawionego przez wnioskodawcę porównania pośredniego dostarlimabu z komparatorami, ze względu na jego znaczne ograniczenia. W rekomendacji G-BA 2021 wskazano na brak udowodnionej dodatkowej korzyści ze stosowania dostarlimabu w ocenianym wskazaniu. We wszystkich badaniach, które firma wykorzystała do porównania z badaniem dla dostarlimabu brak było informacji na temat statusu MMR/MSI u pacjentek. Oceniane populacje były zatem niezgodne z populacją pacjentek z badania GARNET. Ponadto przyjęto nieodpowiednią terapię porównawczą i/lub metodę analityczną. Komitet G-BA ustalił, że odpowiednia terapia alternatywną może obejmować leczenie hormonalne, chemioterapię i najlepsze leczenie wspomagające.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla leku Jemperli (dostarlimab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Dorośli pacjenci z nawracającym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR lub MSI-H, u których doszło do progresji podczas lub po wcześniejszym leczeniu schematem zawierającym platynę.	Rekomendacja pozytywna warunkowa Dostarlimab jest rekomendowany w terapii uprzednio leczonego, zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z dMMR/MSI-H w ramach the Cancer Drugs Fund, w ramach opcjonalnej, a nie rutynowej opieki. Firma zaproponowała lek ze zniżką cenową, jednak jej wie kość stanowi informację poufną. Wymagane jest zebranie pełnych danych potrzebnych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Ponowna ocena planowana jest po 3 latach. W rekomendacji podkreślono brak standardowego leczenia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, zazwyczaj stosowana jest chemioterapia, która ma ograniczoną skuteczność, więc istnieje niezaspokojona potrzeba dostępu do

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>skutecznego leczenia. Dowody z badań klinicznych sugerują, że dostarlimab wydłuża czas do wystąpienia progresji i wydłuża długość życia pacjentów. Wskazano na niepewność wyników ze względu na fakt, że badania te są w trakcie, a dostarlimab nie był bezpośrednio porównywany z innymi opcjami leczenia. Wyniki porównań pośrednich dostarlimabu z innymi metodami leczenia są wysoce niepewne z powodu różnic między włączonymi badaniami. Wskazano, że: we włączonym jednoramiennym badaniu RWE NCRAS (ang. real-world evidence, National Cancer Registry Analysis System) dla komparatora (aktualna praktyka kliniczna, chemioterapia) nie było informacji o biomarkerach – obecność MSI lub MMR. Osoby ze statusem sprawności ECOG równym 2 lub więcej zostały wykluczone z analizowanej podgrupy RWE, nie odnotowano jednak statusu ECOG dla prawie połowy z włączonych pacjentów. Występowały różnice między pacjentami w badaniu GARNET oraz RWA w histologicznym rozpoznaniu raka endometrium u włączonych pacjentek. W badaniu GARNET pacjentki wcześniej stosowały więcej linii terapii niż w badaniu RWE (≥ 1 terapia vs 1).</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej wskazano na niepewność w zakresie założonych utrzymujących się efektów leczenia po zakończeniu terapii (brak danych w tym zakresie) oraz modelowanego przeżycia całkowitego (nieodrzalne wyniki badania GARNET). Analiza ekonomiczna dostosowana przez komitet, w zakresie alternatywnych założeń dot. m.in. modelowania czasu do przerwania leczenia, wprowadzenia zanikania efektów leczenia po zakończeniu terapii, która została uznana za wiarygodną wykazała wartość ICER 49 454 £/QALY (262 600 zł/QALY¹⁷). Dostarlimab może być opłacalny, ale potrzeba danych z długoterminowych badań, aby rozwiązać wątpliwości kliniczne.</p>
SMC 2022 (Szkocja)		<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Dostarlimab został zaakceptowany 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, z zastrzeżeniem przeprowadzenia ponownej oceny, gdy będą dostępne pełne dane z toczącego się badania GARNET oraz dane z badania RUBY (badanie RCT, dot. pierwszej linii leczenia zaawansowanego/nawrotowego raka endometrium, w którym dostarlimab stosowany w połączeniu z chemioterapią porównano do placebo + chemioterapii – badanie w innej populacji niż rozważana populacja docelowa, jednak mogące dostarczyć dodatkowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie dostarlimabu).</p> <p>Komitet wskazał, że dowody kliniczne dotyczące dostarlimabu są oparte na jednoramiennym badaniu klinicznym, co wiąże się z niepewnością. Analiza ekonomiczna w wariantach podstawowym wykazała wartość ICER wynoszącą 35 811 £/QALY (190 181 zł/QALY²⁰).</p>
CADTH 2022 (Kanada)		<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>CADTH nie rekomenduje finansowania leku Jemperli we wnioskowanym wskazaniu. W rekomendacji wskazano na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znaczną niepewność wyników przedstawionego badania GARNET wynikającą z metodyki badania (brak randomizacji, brak porównania z komparatorami, brak zaślepienia, mała liczebność próby, krótki okres obserwacji) • brak możliwości wyciągnięcia wniosków z przedstawionego przez wnioskodawcę porównania pośredniego dostarlimabu z komparatorami, ze względu na jego znaczne ograniczenia.
PBAC 2022 (Australia)		<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>W marcu 2022 r. komitet PBAC wydał negatywną rekomendację. Wskazano, że dowody skuteczności i bezpieczeństwa dostarlimabu pochodziły ze stosunkowo niewielkiego, jednoramiennego badania, dla którego dostępne były dane z niepełnego okresu obserwacji.</p> <p>Porównania pośrednie przeprowadzone w ramach składanego wniosku budziły zastrzeżenia metodologiczne. Stwierdzono ponadto niepewność co do wielkości efektu dostarlimabu względem chemioterapii (wykazano jedynie korzyści w zakresie PFS, ale wynik nie osiągnął istotności klinicznej tj. wzrost o 2,5 miesiąca) oraz wysoką niepewność współczynnika ICER wynikającą z modelowania przeżycia całkowitego na podstawie niepewnych danych klinicznych.</p> <p>W listopadzie 2022 r. dokonano ponownej oceny. PBAC zauważył, że dane kliniczne pozostały niezmienione w porównaniu z poprzednim wnioskiem i uznał, że wielkość dodatkowej korzyści w porównaniu ze standardową opieką (SoC), pozostaje niepewna. W związku z tym PBAC uznał, że opłacalność dostarlimabu w porównaniu z SoC nie może być wiarygodnie oceniona na podstawie aktualnych dowodów. Ponadto PBAC uznał, że twierdzenie o nie gorszej skuteczności niż pembrolizumab + lenwatinib (PEM+LEN) nie jest wystarczająco poparte danymi klinicznymi.</p>

¹⁷ Zgodnie z kursem NBP, 1 GBP=5,3107 (dane z dnia 31.03.2023 r.)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Wskazano ponadto, że istnieje duże zapotrzebowanie kliniczne w tej populacji pacjentów, ale wydana pozytywna decyzja PBAC z marca 2022 r. dotycząca PEM+LEN (która została podjęta w oparciu o duże badanie RCT: KN775) może rozwiązać ten problem kliniczny. W ponownie złożonym wniosku jako główny komparator wyznaczono: SoC obejmującą chemioterapię jednoskładnikową oraz chemioterapię opartą na platynie, co PBAC uznał za właściwe. Oprócz SoC, PEM+LEN i monoterapia pembrolizumabem zostały uznane za odpowiednie komparatory. Podkreślono natomiast, że nie znajdowały się one na liście refundacyjnej w momencie rozpatrywania wniosku.</p>
<p>HAS 2021 (Francja)</p>		<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Negatywna rekomendacja dla refundacji dostarlimabu w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H z progresją po lub w trakcie CTH opartej na platynie.</p> <p>Podkreślono bardzo wstępny charakter dostępnych danych dotyczących skuteczności, opartych głównie na wynkach jednoramiennego badania fazy I (GARNET), które nie spełnia minimalnych wymogów Komisji dotyczących dostarczenia formalnego dowodu na korzyści kliniczne ze stosowania dostarlimabu. Brak bezpośredniego porównania dostarlimabu z dostępnymi terapiami – monochemioterapia, w szczególności doksorubicyną, topotekaniem itp.). Wskazano również na toksyczność dostarlimabu charakteryzującą się występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych u 34% pacjentek i zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 u 48,1% pacjentek.</p>
<p>G-BA 2021 (Niemcy)</p>		<p>Nie udowodniono dodatkowej korzyści</p> <p>Nie udowodniono dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania dostarlimabu 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.</p> <p>Analizy przedstawione przez firmę w celu porównania poszczególnych ramion na podstawie różnych badań nie są odpowiednie do oceny korzyści ze stosowania dostarlimabu. We wszystkich badaniach, które firma wykorzystwała do porównania z badaniem dla dostarlimabu, brak było informacji na temat statusu MMR/MSI pacjentek. Oceniane populacje w tych badaniach były zatem niezgodne z populacją pacjentek z badania GARNET.</p> <p>Ponadto we wszystkich porównaniach przedstawionych przez firmę zastosowano nieodpowiednią terapię porównawczą i/lub nieodpowiednią metodę analityczną. G-BA ustalił, że odpowiednią terapią porównawczą jest terapia zgodna z zaleceniami lekarza, która może obejmować terapię hormonalną, chemioterapię i najlepsze leczenie wspomagające. Wskazano, że zarówno liczebność populacji docelowej podana przez firmę od 613 do 3358, jak i wskazana przez eksperta od 226 do 732 są obarczone niepewnością.</p>

CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, RCT - randomizowane badanie kontrolowane, SMC – Scottish Medicines Consortium

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy lek jest refundowany?*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
AL	nie		nie
AT	nie		nie
BE	nie		nie
BG	nie		nie
CH	nie		nie
CZ	nie		nie
DK	nie		nie
DE	nie		nie
EE	nie		nie
ES	nie		nie
FI	nie		nie
FR	nie		nie
GR	nie		nie
HU	nie		nie
IE	nie		nie
IL	nie		nie
IS	nie		nie
IT	nie		nie
LU	nie		nie
LT	nie		nie
LV	nie		nie
NL	nie		nie
NO	nie		nie
PL	nie		nie
PT	nie		nie
RO	nie		nie
SE	nie		nie
SI	nie		nie
SK	nie		nie
UK	nie		nie

* nie dotyczy odnosi się do braku dostępności w obrocie

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2022 rok;
 (<https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/tec00114/default/table?lang=en>; dostęp: 30.03.2022 r.)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.12.2022 r., znak PLR.4500.1745.2022.18.MKO (data wpływu do AOTMiT 09.12.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jemperli, dostarlimabum, roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991449872

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak endometrium (ICD-10: C54), zwany również rakiem błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyściełającej macicę. Z powodu wczesnych objawów powodowanych przez raka endometrium większość przypadków choroby wykrywa się wcześnie i szanse wyleczenia są duże, sięgając 80–90% przeżyć 5-letnich. W przypadku zaawansowanych postaci choroby rokowanie jest gorsze i udaje się wyleczyć 30–50% chorych.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator główny wnioskodawca wskazał najlepszą terapię standardową – BSC, rozumianą jako CTH lub hormonoterapia paliatywna. Według wnioskodawcy *w drugiej linii leczenia pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium nie ma obecnie dostępnych żadnych alternatywnych form terapii w stosunku do dostarlimabu (...)* W gronie komparatorów nie będzie uwzględniany natomiast pembrolizumab, który pomimo, iż posiada wskazanie rejestracyjne w przedmiotowej populacji docelowej oraz jest rekomendowany przez wytyczne praktyki klinicznej, nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, a więc nie stanowi terapii alternatywnej dla dostarlimabu w warunkach polskich.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Jemperli (dostarlimab) stosowanego 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.

Jako komparator wnioskodawca wskazał najlepszą terapię standardową (BSC), tj. chemioterapię (CTH) lub hormonoterapię (HTH) paliatywną.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno prospektywne, jednoramienne badanie I fazy GARNET dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi różnych narządów, u których ograniczona była możliwość dalszego leczenia. W analizie klinicznej uwzględniono populację A1 zgodną z wnioskiem refundacyjnym tj.: obejmującą pacjentki z rakiem endometrium, u których wystąpiło upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna (dMMR / MSI-H).

Z uwagi na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania dostarlimabu z obranymi komparatorami, przedstawiono zestawienie wyników uzyskanych w grupie leczonych dostarlimabem w badaniu GARNET z danymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-775 dla komparatora (chemioterapii: doksorubicyna / paklitaksel). Przedstawiono także porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC, ang. matching-adjusted indirect comparison), na podstawie danych z badania GARNET i UK RWE.

Analizując zestawione wyniki z badań GARNET i KEYNOTE-775 dla wybranych punktów końcowych w zakresie efektywności klinicznej interwencji ocenianej oraz komparatora należy zwrócić szczególną uwagę na heterogeniczność odnalezionych dowodów naukowych. Tym samym dane zaprezentowane w ramach zestawienia wyników należy interpretować z ostrożnością. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) pacjentek leczonych DOS wyniosła 6,0 mies. i była nominalnie dłuższa od mediany PFS uzyskanej wśród pacjentek przyjmujących BSC (3,7 mies.). Mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentek leczonych DOS nie została osiągnięta, natomiast mediana OS pacjentek przyjmujących BSC wyniosła 8,6 mies. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 45,5% pacjentek leczonych DOS. Ogólną odpowiedź u pacjentek przyjmujących CTH stwierdzono u 12,3% chorych. Ponadto w grupie pacjentek leczonych DOS odnotowywano

nominalnie wyższe wskaźniki odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR) i trwania choroby (DCR). W analizie jakości życia pacjentek przyjmujących DOS odnotowano nieistotną klinicznie poprawę jakości życia w odniesieniu do wyniku ogólnego stanu zdrowia począwszy od 2. cyklu leczenia i od 4. cyklu leczenia. Odnotowano również poprawę w zakresie objawów bólowych i zmęczenia. W zakresie poszczególnych objawów wyniki wg EORTC-QLQ-C30 nie zmieniły się lub uległy poprawie u ponad 75% pacjentek, począwszy od 2. do 7. cyklu leczenia. Pogorszenie w zakresie objawów odnotowano u 25% pacjentek. W grupie leczonej BSC w badaniu KEYNOTE-775 ogólny status zdrowia oraz funkcjonowanie fizyczne uległo pogorszeniu względem stanu wyjściowego.

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu UK RWE nie oceniano przeżycia wolnego od progresji (PFS), a jedynie czas do następnej terapii (TTNT, ang. time to next treatment).

Zgodnie z wynikami dodatkowo włączonego do analizy klinicznej wnioskodawcy badania Mathews 2022, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie metodą IPTW zastosowanie DOS w porównaniu z DOX wiązało się z IS mniejszym ryzykiem zgonu, dłuższym przeżyciem wolnym od progresji i dłuższym czasem utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. Całkowitą odpowiedzią na leczenie uzyskało IS więcej pacjentek leczonych DOS w porównaniu z DOX.

Analiza bezpieczeństwa

Zestawienie danych z badań GARNET i KEYNOTE-775 w zakresie analizy bezpieczeństwa wykazało, iż wśród pacjentów przyjmujących DOS zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) ogółem odnotowano u 99,3% pacjentów, TEAE w stopniu ≥ 3 odnotowano u 56,9% pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) ogółem wystąpiły u 70,6% pacjentów, w stopniu ≥ 3 – 17,6%. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem odnotowano u 34,1% pacjentów natomiast TEAE prowadzące do przerwania terapii odnotowano u 11,6% pacjentów.

W dodatkowo włączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy badania Mathews 2022, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie metodą IPTW, wykazano istotnie statystycznie rzadsze występowanie AE w stopniu ≥ 3 wśród pacjentek przyjmujących dostarlimab w porównaniu z pacjentkami przyjmującymi doksorubicynę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DOS a DOX w zakresie ciężkich AE oraz AE prowadzących do przerwania terapii.

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami. Analiza została oparta na jednoramiennym, prospektywnym badaniu klinicznym I fazy GARNET. Ze względu na brak dowodów pozwalających na przeprowadzenie porównania bezpośredniego dostarlimabu z obranymi komparatorami przedstawiono zestawienie wyników na podstawie badań GARNET i KEYNOTE-775 (dostarlimab vs doksorubicyna/paklitaksel), porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (MAIC) (dostarlimab vs najlepsza terapia standardowa rozumiana jako różne schematy chemioterapii) na podstawie badań GARNET i UK RWE oraz porównanie pośrednie wykonane metodą IPTW (dostarlimab vs doksorubicyna) (Mathews 2022). Powyższe porównania wiążą się z ograniczeniami wynikającymi z ich metodologii. Należy również zwrócić uwagę na znaczną heterogeniczność badania głównego GARNET oraz badań włączonych po stronie komparatora. W przypadku badania UK RWE wykorzystanego do analizy MAIC różnice dotyczą m.in. charakterystyki populacji (do badania UK RWE kwalifikowano pacjentki niezależnie od statusu MMR/MSI i oceny punktów końcowych, ponadto nie oceniano przeżycia wolnego od progresji). Badanie KEYNOTE-775 zaprezentowane w jakościowym zestawieniu danych różniło się charakterystyką włączonych do badań populacji oraz czasem obserwacji. Biorąc pod uwagę fakt, że oceniane populacje w badaniach włączonych po stronie komparatora nie były w pełni zgodne z populacją pacjentek badania GARNET wyniki analizy klinicznej należy interpretować z daleką ostrożnością.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności porównując skuteczność i bezpieczeństwo dostarlimabu z najlepszą terapią standardową (BSC), w skład której wchodzi paklitaksel, doksorubicyna, karboplatyna+paklitaksel, karboplatyna, karboplatyna+gemcytabina, cisplatyna, karboplatyna+doksorubicyna oraz cisplatyna+doksorubicyna.

Wyniki analizy podstawowej, wskazują, iż zastosowanie dostarlimabu w miejsce BSC w 40-letnim horyzoncie czasowym jest [REDACTED]. Oszacowana wartość parametru ICUR [REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wzrost wartości ICUR względem wariantu podstawowego ma wariant zakładający [REDACTED], wówczas wartość ICUR wzrasta [REDACTED]. Z kolei wariant, który ma największy wpływ na spadek wartości ICUR względem wariantu podstawowego ma wariant zakładający [REDACTED], wówczas wartość ICUR maleje [REDACTED].

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii [REDACTED]

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu¹⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]

W opinii analityków Agencji z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad komparatorem, spełnione są okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami. Przyjęta w analizie technika analityczna CUA została oparta na danych pochodzących z analizy MAIC i modelowaniu krzywych m.in. dla przeżycia i PFS, z tego względu jej wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością. Przyjęty w analizie 40-letni horyzont czasowy również stanowi założenie nazbyt optymistyczne. Przyjęcie tak długiego horyzontu czasowego wiąże z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji, a biorąc pod uwagę niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących dostarlimab w badaniu klinicznym, brak wiarygodnych porównań z komparatorem oraz wiek pacjentek wchodzących do modelu, powyższe założenie związane jest z dużą niepewnością. Dodatkowo przyjęte przez wnioskodawcę wartości użyteczności wydają się być [REDACTED], w szczególności biorąc pod uwagę fakt, iż użyteczność stanu zdrowia kobiet w wieku 63-64 jest [REDACTED] – [REDACTED], a u pacjentek w wieku 65-74 lat jest [REDACTED] – [REDACTED] od przyjętej wartości użyteczności po progresji [REDACTED]. Wnioskodawca testował alternatywne m.in. [REDACTED] wartości użyteczności. Uwzględnienie [REDACTED] wartości na podstawie badania ZoptEC oraz Thurgar 2021 skutkowało [REDACTED] o odpowiednio [REDACTED]. Warto w tym miejscu wskazać, że dla obydwu wariantów alternatywne wartości użyteczności skutkują [REDACTED]. Ponadto część danych wejściowych (m.in. odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po dwóch i pięciu latach od rozpoczęcia terapii) wnioskodawca oparł o opinie brytyjskich ekspertów, zdaniem analityków Agencji należałoby skorzystać z alternatywnych danych lub opinii polskich ekspertów, tak aby model jak najdokładniej odzwierciedlał warunki polskie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych stosujących terapię dostarlimabem w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego [REDACTED]. W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Jemperli w ramach proponowanego programu lekowego [REDACTED]

¹⁸ 175 926 zł/QALY

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. W analizie podstawowej w większości etapów przeprowadzonych oszacowań wykorzystano opinię ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż założenia dotyczące odsetka pacjentek, u których wykonywana będzie diagnostyka na obecność dMMR/MSI-H obarczone są dużą niepewnością. Częstość wykonywania badań diagnostycznych dMMR/MSI-H jest jednym z kluczowych parametrów determinującym wielkość populacji docelowej. Aktualnie wybór schematu leczenia raka endometrium nie zależy od statusu dMMR/MSI-H. Warto zaznaczyć, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostarlimab byłby pierwszą terapią celowaną molekularnie dostępną w Polsce, w leczeniu raka endometrium.

Zgodnie z opiniami uzyskanymi od ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej terapii wynosi ok. 250-350 pacjentek –

Przeprowadzono oszacowania własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, uwzględniające liczebność populacji wskazaną przez ekspertów oraz koszty testowania dMMR/MSI-H na podstawie taryfikatora NFZ i rozliczanie ich jako świadczenie: *zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych* – zgodnie z opinią prof. Mariusza Bidzińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej. Biorąc powyższe pod uwagę, objęcie refundacją leku Jemperli w populacji 250 pacjentek

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani eksperci nie mieli uwag do zapisów programu lekowego. Dr hab. n. med. Grzegorz Panek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie ginekologii onkologicznej wskazał, że: *brak uwag* (przyp. analityka: do programu lekowego) wynika z konieczności ścisłego stosowania się do kryteriów wypracowanych w procesie rejestracji leku. Dłuższe doświadczenia w stosowaniu leku mogą wpłynąć na modyfikacje powyższych parametrów.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne warunkowe rekomendacje refundacyjne: NICE 2022 i SMC 2022 oraz 4 negatywne CADTH 2022, PBAC 2022, HAS 2021, G-BA 2021.

Zgodnie z pozytywną warunkową rekomendacją NICE 2022 dostarlimab jest rekomendowany u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR leczonych uprzednio chemioterapią zawierającą platynę, jako opcja terapeutyczna w ramach funduszu the Cancer Drugs Fund. W rekomendacji podkreślono, że wymagane jest zebranie pełnych danych potrzebnych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii, ponowna ocena planowana jest po 3 latach. W pozytywnej warunkowej rekomendacji SMC 2022 wskazano, że dostarlimab został dopuszczony do stosowania pod warunkiem prowadzenia bieżącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa we wnioskowanej populacji oraz ponownej oceny, gdy będą dostępne pełne dane z badania GARNET oraz RUBY (badanie w innej populacji niż rozważana, jednak mogące dostarczyć dodatkowych danych o skuteczności i bezpieczeństwie dostarlimabu).

Natomiast w rekomendacjach negatywnych CADTH 2022, PBAC 2022, HAS 2021 zaznaczono przede wszystkim znaczną niepewność wyników przedstawionego badania GARNET, wynikającą z jego metodyki (brak randomizacji, brak porównania z komparatorami, brak zaślepienia, mała liczebność próby, krótki okres obserwacji) oraz brak możliwości wyciągnięcia wniosków z przedstawionego przez wnioskodawcę porównania pośredniego dostarlimabu z komparatorami, ze względu na jego znaczne ograniczenia. W rekomendacji G-BA 2021 wskazano na brak udowodnionej dodatkowej korzyści ze stosowania dostarlimabu w ocenianym wskazaniu.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>1. AE nie zawiera prawidłowo przeprowadzonej analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wskazuje, że zestawienie wyników uzyskanych w badaniu GARNET z wynikami dla CTH z badania KEYNOTE-775 wskazuje na wyższą skuteczność dostarlimabu w porównaniu z BSC, co stanowi podstawę uzasadnienia dla przeprowadzonej analizy kosztów użyteczności. Należy zaznaczyć, że zestawienie wyników nie jest wystarczającym uzasadnieniem dla przeprowadzenia wybranej techniki analitycznej.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>1. BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowań, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości testowano parametr dotyczący odsetka pacjentek, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka dMMR/MSI-H. Wartości testowane w ramach analizy wrażliwości zostały przyjęte arbitralnie. Zasadnym byłoby przetestowanie tego parametru na podstawie alternatywnego źródła informacji, a w razie jego braku szersze przeanalizowanie problemu dostępności tych badań.</p>	NIE	Wnioskodawca wskazał, że nie posiada innych danych, na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie wiarygodnej analizy wrażliwości.
<p>3. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Wnioskodawca przyjął, że populacja rejestracyjna dostarlimabu jest tożsama z populacją docelową BIA. Należy jednak podkreślić, że populacja docelowa jest zawężona kryteriami proponowanego programu lekowego, w związku z tym należy przedstawić dane dotyczące całej populacji określonej w ChPL.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienia
<p>4. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano 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 (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Przy szacowaniu liczby pacjentek w stadium zaawansowanym (FIGO III-IV) oraz we wcześniejszych stadiach (FIGO I-II) wnioskodawca uznał, że dostępne dane literaturowe z publikacji Więckowska 2015 i Chmyłko 2010 prezentują dane sprzed 10-20 lat, dlatego istnieje ryzyko, iż nie są one aktualne, [redacted]. Z kolei przy szacowaniu częstości występowania nawrotów stwierdzono, iż dane z najnowszej publikacji Michalak 2020 znacznie odbiegają od wyników pozostałych odnalezionych badań, [redacted], stąd ostatecznie liczba chorych pacjentek, u których wystąpił nawrót [redacted], natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartości wskazane w starszych publikacjach. Proszę o przetestowanie w ramach analizy wrażliwości także częstości występowania nawrotów na podstawie danych z najnowszej publikacji Michalak 2020, jako założenia najbardziej konserwatywnego. W przypadku odrzucenia danych z powyższej publikacji, proszę o podanie szczegółowego uzasadnienia.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

	<p>Coleman RL, Shen Q, Goulden S, Mathews CA, Hunger M, Pahwa A, Schade R. (2022) Survival outcomes for dostarlimab and real-world (RW) treatment (tx) paradigms in post-platinum patients (pts) with advanced/recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): The GARNET trial versus an external control arm from the Flatiron Health database. <i>JCO</i> 40(16_suppl):5593–5593</p> <p>Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, Brown J, Mathews C, Press J, Sabatier R, O'Malley DM, Samouelian V, Boni V, Duska L, Ghamande S, Ghatage P, Kristeleit R, Leath III C, i in. (2022) Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET—a phase I, single-arm study. <i>J Immunother Cancer</i> 10(1):e003777</p>
GARNET	<p>Andre T, Berton D, Curigliano G, Jimenez-Rodriguez B. (2022) Efficacy and safety of dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors: Analysis of 2 cohorts in the GARNET study. <i>J Clin Oncol</i> 40(16):abstr 2587</p> <p>Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Ghamande S. (2022) Dostarlimab in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability–high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC): The GARNET study. <i>J Clin Oncol.</i> 40(16):5509</p> <p>Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Brown J, Ghamande S, Mathews C, O'Malley DM, Kristeleit R, Boni V, Gravina A, Banerjee S, Miller RE, Pikiel J, Miza MR, i in. 2022-RA-1297-ESGO A subgroup analysis of response rate by patient characteristics in patients with endometrial cancer receiving monotherapy dostarlimab in the GARNET trial. <i>ESGO 2022 Congress; październik 2022; Endometrial cancer,A141.2-A142</i></p>
KEYNOTE-775	<p>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. <i>N Engl J Med</i> 386(5):437–448</p> <p>Makker V, Colombo N, Casado Herraéz A, Monk BJ, Mackay H, Santin AD, Miller DS, Moore RG, Baron-Hay SE, Ray-Coquard IL, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Yonemori K, Kim YM, Guerra Alia EM, i in. (2022) 525MO Updated efficacy and safety of lenvatinib (LEN) + pembrolizumab (pembro) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with advanced endometrial cancer (aEC): Study 309/KEYNOTE-775. <i>Annals of Oncology</i> 33:S785–S786</p>
UK RWE	<p>Heffernan K, Nikitas FS, Shukla U, Camejo HS, Knott C. (2022) Previously treated recurrent or advanced endometrial cancer in England: A real-world observational analysis. <i>Gynecologic Oncology</i>S0090825822004152</p>
Mathews 2022	<p>Mathews C, Lorusso D, Coleman RL, Boklage S, Garside J. (2022) An Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Dostarlimab and Doxorubicin for the Treatment of Advanced and Recurrent Endometrial Cancer. <i>The Oncologist</i> 27(12):1058–1066</p>
Kok 2022	<p>Kok P-S, Antill YC, Scott CL, Lee CK. (2022) The impact of single agent PD-1 or PD-L1 inhibition on advanced endometrial cancers: meta-analysis. <i>ESMO Open</i> 7(6):100635</p>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

BGCS 2021	<p>Jo Morrison, Janos Balega, Lynn Buckley, Andrew Clamp, Emma Crosbie, Yvette Drew, Lisa Durrant, Jenny Forrest, Christina Fotopoulou, Ketan Gajjar, Raji Ganesan, Janesh Gupta, John Hughes, Tracie Miles, Esther Moss, Meenu Nanthakumar, Claire Newton, Neil Ryan, Axel Walther, Alexandra Taylor, British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: Recommendations for practice, <i>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology</i>, Volume 270, 2022, Pages 50-89, ISSN 0301-2115, https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.11.423</p>
CADTH 2022	<p>CADTH Reimbursement Recommendation, Dostarlimab (Jemperli), wrzesień 2022</p>
ESGO-ESTRO-ESP 2021	<p>Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al.. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma, <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2021;31:12–39. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397713/</p>
ESMO 2022	<p>Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordano G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis,</p>

	treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2022 Sep;33(9):860-877. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35690222/
G-BA 2021	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII - Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Dostarlimab (endometrial cancer, following prior treatment with a platinum-containing regimen, grudzień 2021)
HAS 2021	TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 06 October 2021 – dostarlimab, JEMPERLI 500 mg concentrate for solution for infusion, First assessment
NICE 2022	Dostarlimab for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency, Technology appraisal guidance, opublikowano: 16 marca 2022 r.
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Uterine Neoplasms, Version 1.2023 — December 22, 2022 https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines
PBS 2022	Public Summary Document, March 2022 PBAC Meeting, November 2022 PBAC Meeting, DOSTARLIMAB, Solution concentrate for I.V. infusion 500 mg in 10 mL, Jemperli, Glaxo Smith Kline Australia Pty Ltd
PTGO 2023	Sznurkowski, J.J.; Rys, J.; Kowalik, A.; Zolciak-Siwinska, A.; Bodnar, L.; Chudecka-Glaz, A.; Blecharz, P.; Zielinska, A.; Marszalek, A.; Bidzinski, M.; i in., Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium (2023) https://ptgo.edu.pl/zalecenia/ / The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma (2023). <i>J. Clin. Med.</i> 2023, 12, 1480. https://doi.org/10.3390/
SEOM-GEICO 2021	Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, Esteban C, Gaba L, Gómez C, Fidalgo JAP, Romero I, Santaballa A, Rubio-Pérez MJ. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). <i>Clin Transl Oncol.</i> 2022 Apr;24(4):625-634. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35312947/
SMC 2022	The Scottish Medicines Consortium, dostarlimab 500mg concentrate for solution for infusion (Jemperli), 10 December 2021 (Issued 04 February 2022)

Pozostałe publikacje

	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jemperli
ChPL Jemperli	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 12.04.2023 r.)
Golicki 2017	Golicki D, Niewada M. (2017) EQ-5D-5L Polish population norms. <i>Arch Med Sci</i> 13(1):191–200.
Ługowska 2012	Ługowska Iwona, Wysoki Piotr, Barszcz Elżbieta. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy & Outcomes Research</i> (2):41–47.
Obwieszczenie MZ	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.
Turgar 2021	Thurgar E, Gouldson M, Matthijsse S, Amonkar M, Marinello P, Upadhyay N, Nwankwo C, Aguiar-Ibáñez R. (2021) Cost-effectiveness of pembrolizumab compared with chemotherapy in the US for women with previously treated deficient mismatch repair or high microsatellite instability unresectable or metastatic endometrial cancer. <i>J Med Econ</i> 24(1):675–688.

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE], 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, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków marzec 2023 r.;
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE], 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, Analiza kliniczna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków marzec 2023 r.;
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE], 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, Analiza ekonomiczna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków marzec 2023 r.;
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE], 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, Analiza wpływu na budżet, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków marzec 2023 r.;
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE], 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, Analiza racjonalizacyjna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków marzec 2023 r.;
- Załącznik 6. Odpowiedź na pismo znak OT.4231.72.2022.AS.4 w sprawie niezgodności analiz przedłożonych we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych Jemperli, dostarlimabumr.