

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.72.2022
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego leku Jemperli (dostarlimab) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i uzgodnionej treści programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

- 1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Krzysztof Kępiński, Dyrektor Relacji Zewnętrznych i Rynku Publicznego Szczepionek GSK Services Sp. z o.o.

Dotyczy wniosku/ów będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy 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.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie ~~mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu~~⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.), tj.:
 - pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Pana relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Jestem pracownikiem i pełnomocnikiem firmy GSK Services Sp. z o.o.

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz.4.3, str.50-52	<p>Dotyczy: Ogólnego komentarza Agencji dotyczącego ograniczeń analizy klinicznej, w szczególności niskiej jakości badania GARNET oraz heterogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.</p> <p>Komentarz: Analizę kliniczną (AKL) oparto o wyniki badania o najwyższej wiarygodności metodologicznej z dostępnej bazy dowodowej dla dostarlimabu. Na podstawie wyników badania GARNET, oceniany lek uzyskał dopuszczenie do obrotu we wnioskowanej populacji pacjentek zarówno na terenie Unii Europejskiej, jak i Stanów Zjednoczonych. Zarówno europejska, jak i amerykańska Agencja dopuściły lek w ramach przyspieszonej procedury rejestracyjnej umożliwiającą wcześniejszy dostęp do innowacyjnego produktu leczniczego, który jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby lecznicze pacjentek z rakiem endometrium. W lutym 2023 roku FDA zmieniła status oceny dostarlimabu z procedury przyspieszonej na standardową, w której lek uzyskał pełne zatwierdzenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych. Zmiana trybu postępowania wynikała z uzyskania pozytywnych, długoterminowych rezultatów leczenia pacjentek dostarlimabem w badaniu rejestracyjnym GARNET w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, uznając tym samym wyniki badania GARNET za wiarygodne i wystarczające do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa dostarlimabu we wnioskowanej populacji docelowej⁶. Dostarlimab znalazł się też na Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) opublikowanym przez AOTMiT.</p> <p>Potwierdzeniem wysokiego potencjału terapeutycznego dostarlimabu są dodatkowo wyniki niedawno opublikowanego randomizowanego badania III fazy – RUBY⁷. Badanie to zostało przeprowadzone w populacji chorych będących na wcześniejszym etapie leczenia w stosunku do wnioskowanej populacji docelowej, niemniej uzyskane wyniki stanowią potwierdzenie wysokiej skuteczności i bezpieczeństwa dostarlimabu w populacji pacjentek z rakiem endometrium o statusie dMMR / MSI-H. Wykazano, że</p>

⁶ (2023) FDA grants regular approval to dostarlimab-gxly for dMMR endometrial cancer. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-dostarlimab-gxly-dmmr-endometrial-cancer>

⁷ Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, Christensen R dePont, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Hanka LC, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Auranen A, i in. (2023) Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* NEJMoa2216334.

dostarlimab w porównaniu z placebo, w grupie pacjentek z dMMR / MSI-H, w medianie okresu obserwacji wynoszącej 24,8 mies., **zmniejsza ryzyko zgonu lub progresji aż o 72%** (HR dla PFS = 0,28 [0,16; 0,50]; p<0,001) oraz **ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 70%** (HR dla OS = 0,30 [0,13; 0,70]).

Ze względu na jednoramienny charakter badania GARNET ocena względnych efektów terapeutycznych dostarlimabu i komparatora (BSC) możliwa była wyłącznie na podstawie porównania pośredniego. Jako główne źródło danych dotyczących skuteczności BSC uwzględniono wyniki uzyskane w grupie leczonej doksorubicyną lub paklitakselem z badania KEYNOTE-775. W badaniu, jako jedynym spośród odnalezionych prac dla BSC, określano wyjściowo status dMMR / MSI-H pacjentek oraz przedstawiono wyniki w tak wyodrębnionej podgrupie. Badanie to przedstawiało zatem wyniki dla populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji z badania GARNET. Pomimo pewnych ograniczeń tego porównania wykazano wyższą, o znaczeniu klinicznym, skuteczność dostarlimabu względem komparatora w odniesieniu wydłużenia czasu przeżycia. W innych analizach potwierdzono przewagę terapii dostarlimabem względem BSC, w tym:

- w pracy Goulden 2022⁸, przedstawiającej porównanie pośrednie metodą MAIC z uwzględnieniem danych z badania GARNET i UK RWE,
- w pracy Coleman 2022⁹ uwzględniającej dane z badania GARNET oraz dane dla BSC z rejestru Flatiron Health w populacji dopasowanej do populacji z badania GARNET (metoda IPTW);
- w pracy Mathews 2022¹⁰, w której przeprowadzono porównanie pośrednie dostarlimabu (dane z badania GARNET) z wynikami dla BSC uzyskanymi w ZoptEC po dopasowaniu danych pacjentek (metoda IPTW).

Zgodnie z wynikami wspomnianych analiz ryzyko zgonu u pacjentek leczonych dostarlimabem jest niższe o 44% do nawet 69% (w zależności od źródła danych i uwzględnionego scenariusza) w porównaniu z chorymi otrzymującymi terapię standardową. Pomimo, iż ze wszystkimi przedstawionymi dowodami wiążą się pewne ograniczenia, to **wszystkie jednoznacznie pokazują przewagę dostarlimabu względem BSC – potwierdzając tym samym wysoką korzyść kliniczną ze stosowania ocenianej technologii medycznej.**

⁸ Goulden S, Heffernan K, N kitas FS, Shukla U, Knott C, Hunger M. (2022) Comparison of survival outcomes between dostarlimab and comparator treatments (tx) in patients (pts) with advanced/recurrent (A/R) endometrial cancer (EC) in England: Matching-adjusted indirect comparisons (MAICs). *Journal of Clinical Oncology* 40(16):e17534–e17534.

⁹ 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. *JCO* 40(16_suppl):5593–5593.

¹⁰ 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. *The Oncologist* 27(12):1058–1066.

<p>Rozdz.3.3., str.18-19</p> <p>Rozdz.6.3., Tabela 51, str.75</p> <p>Rozdz.6.3.1, str.77-80</p>	<p>Dotyczy: Ogólnego komentarza Agencji dotyczącego niepewności związanej z oszacowaniem wielkości populacji docelowej oraz poziomu testowania pacjentek w kierunku dMMR/MSI-H.</p> <p>Komentarz: Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o wyniki przeprowadzonego wśród polskich ekspertów badania ankietowego, każdorazowo zestawiając uzyskane dane z wynikami przedstawionymi w zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeszukania źródłach danych epidemiologicznych. Należy zauważyć, że większość odnalezionych publikacji prezentowało dane sprzed 10-20 lat, dlatego istniało ryzyko, iż nie są one aktualne. Dlatego w analizie podstawowej w pierwszej kolejności uwzględniano dane z badania ankietowego. Dodatkowo dla części parametrów nie odnaleziono odpowiednich danych literaturowych, dlatego ich oszacowanie możliwe było jedynie w oparciu o badanie ankietowe. Podejście takie zapewnia ponadto spójność obliczeń pod względem zastosowanych źródeł danych. Oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało określone w oparciu o najlepsze dostępne dane (<i>best available evidence</i>), co stanowi podejście pozwalające na uzyskanie możliwie najbardziej wiarygodnych wyników przy uwzględnieniu dostępności danych. Przeprowadzono szerokie analizy wrażliwości w tym zakresie, przyjmując wartości parametrów z alternatywnych źródeł danych, wskazując na poziom niepewności uzyskiwanych wyników związany z danymi wejściowymi. Należy ponadto zauważyć, że w przypadku uwzględnienia poziomu testowania dMMR/MSI-H równego 100% zgodnie z opinią ekspertów przedstawioną w ramach Analizy Weryfikacyjnej, [REDACTED].</p> <p>[REDACTED]. Jednocześnie należy zaznaczyć, że osiągnięcie poziomu testowania dMMR/MSI-H równego 100% wydaje się skrajnie nieprawdopodobne biorąc pod uwagę opisane poniżej dostępne dane dotyczące poziomu testowania pacjentek z rakiem jajnika w kierunku mutacji BRCA.</p> <p>W procesie przeszukania nie odnaleziono danych pozwalających na określenie przewidywanego poziomu testowania pacjentek z rakiem endometrium w kierunku dMMR/MSI-H w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji dostarlimabu. Z tego względu w celu określenia wartości omawianego parametru posłużono się danymi dotyczącymi zbliżonej jednostki chorobowej – raka jajnika, w szczególności poziomu testowania mutacji BRCA. Podobieństwo analizowanego problemu zdrowotnego (nowoczesne testy genetyczne stosowane w diagnostyce mutacji genowych w nowotworach kobiecych) pozwala na określenie punktu wyjścia dla prognozy przeprowadzonej w ramach niniejszej analizy. Jednoczesna przewidywana szybka dynamika wzrostu pacjentów testowanych na poszczególne mutacje genetyczne pozwala na określenie przewidywanego odsetka pacjentek, które w przyszłości będą testowane w kierunku dMMR/MSI-H w populacji docelowej analizy.</p>
---	--

Zgodnie z danymi przedstawionymi w prezentacjach Mądry 2022¹¹ oraz Jagielska 2021¹², w 2018 roku udział pacjentek z rakiem jajnika, u których zrealizowano badania genetyczne nowotworu, wyniósł 22%, natomiast zgodnie z danymi NFZ dotyczącymi badań molekularnych w nowotworach w 2019 roku¹³ wyniósł on 28%. Refundacja terapii raka jajnika olaparybem ukierunkowana na mutację BRCA rozpoczęła się we wrześniu 2016 roku. Poziom testowania pacjentek z rakiem jajnika w kierunku mutacji BRCA w 2018 i 2019 roku (odpowiednio 22% i 28%) wskazuje na niewielki przyrost poziomu testowania pacjentek w tym kierunku od momentu refundacji olaparybu. Obecnie w Polsce można zaobserwować dynamiczny rozwój badań molekularnych, w tym zwiększenie częstości ich wykonywania w nowotworach ogółem,

Przyjęto, że ze względu na ciągły rozwój badań molekularnych i rosnącą częstość ich wykonywania w nowotworach ogółem, w kolejnych latach refundacji dostarlimabu odsetek wykonywania badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H będzie wzrastał. Ze względu na niepewność założeń związanych z poziomem testowania pacjentek w kierunku dMMR / MSI-H, w ramach analizy wrażliwości przyjęto minimalne i maksymalne wartości wyznaczone jako pomniejszenie / powiększenie wartości przyjęte w ramach analizy podstawowej o 20%.

Podejście dotyczące poziomu odsetka pacjentek testowanych w kierunku dMMR/MSI-H przyjęte w analizie w porównaniu z obserwowanymi trendami w ramach raka jajnika.

Zgodnie z danymi NFZ wskazanymi w Tabeli 7 Analizy Weryfikacyjnej liczba pacjentek z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10 C54 (wraz z podkodami), u których zrefundowano badania genetyczne rozliczone w ramach złożonych i zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych wyniosła w 2021 roku odpowiednio jedynie 61 i 59 w odniesieniu do całkowitej liczby pacjentek z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10 C54 wynoszącej 42 595. Częstość wykonywania testów genetycznych wśród pacjentek z rakiem endometrium jest zatem bardzo niewielka. Należy przy tym zauważyć, że wskazane liczebności odnoszą się do raka endometrium ogółem, bez zawężenia do kryteriów wskazanych w ramach proponowanego programu lekowego.

W związku z powyższym wzrost poziomu testowania pacjentek z rakiem endometrium w kierunku dMMR/MSI-H do 100% w przypadku refundacji dostarlimabu wydaje się być nieprawdopodobny i nie został uwzględniony w analizie.

¹¹ (2022) Diagnostyka i leczenie raka jajnika. Dostęp: <https://www.youtube.com/watch?v=U0HbpBBRT0g>

¹² Jagielska B. (2021) Medycyna personalizowana w Polsce. Sejm RP, Warszawa, 8 czerwca 2021 r.

¹³ Zestawienie dotyczące badań molekularnych w nowotworach - ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zestawienie-dotyczace-badan-molekularnych-w-nowotworach

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy¹⁴

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

¹⁴ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.