

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4231.72.2022
<b>Tytuł:</b>	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 Konflikty 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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl) uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty 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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl) po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty 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](mailto:sekretariat@aotm.gov.pl).**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

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

**Jacek Sznurkowski**

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

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

”Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
-dotyczącego: .....

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- 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<sup>5</sup>:

**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 Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Advisory board dla GSK, Członek Zarządu głównego PTGO, płatne wykłady dla GSK

.....

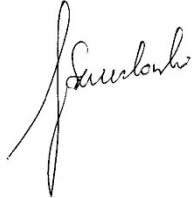
---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

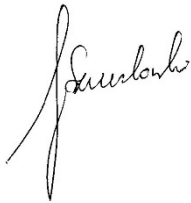
21.04.2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Szwedowski', written in a cursive style.

**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**

21.04.2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Szwedowski', written in a cursive style.

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Tytuł wniosku:” 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”</p>	<p>Zastrzeżenie budzi tytuł wniosku, ze względu na niedoprecyzowanie kto jest potencjalnym kandydatem do zastosowania immunoterapii w II linii leczenia raka endometrium.</p> <p>Uzasadnienie: W świetle obowiązującej w onkologii nomenklatury zaawansowanym rakiem endometrium są stopnie FIGO IIIA-IVA (prawidłowa nazwa rak zaawansowany miejscowo) natomiast rakiem przerzutowym (cecha M1) jest stopień FIGO IVB.</p> <p>Do leczenia systemowego (pochodne platyny w I linii) kwalifikują się wyłącznie chore z rakiem zaawansowanym miejscowo, który jest zoperowany niedoszczętnie (FIGO III-IVA, R2) oraz chore z rakiem przerzutowym (FIGO IVB).</p> <p>Uwaga: Rak zaawansowany miejscowo zoperowany doszczętnie (FIGO III-IVA, R0) nie kwalifikuje się do leczenia systemowego tylko do terapii uzupełniającej (radiochemioterapia) [PTGO 2023].</p> <p>Zgodnie z treścią zaleceń, o czym czytamy w tabeli na stronie 22 AWA, „u chorych z zoperowanym niedoszczętnie 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 (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 (dostarlimab lub pembrolizumab) lub kombinacją inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatynbem (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,</p>

	<p>leczeniem z wyboru jest kombinacja inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatynibem (siła dowodu IIA) kategoria zalecenia 1.</p> <p>Powyższa treść jest precyzyjna tzn. dokładnie określa grupę docelową.</p> <p>Rejestracja w wyjściowej postaci może spowodować niewłaściwą interpretację wskazań do stosowania Dosterlimabu tzn., że leczenie systemowe (w tym również immunoterapia w II linii) będzie stosowane w chorobie zaawansowanej miejscowo zoperowanej doszczętnie a nie będzie użyte w chorobie przerzutowej o której nie ma nic w tytule wniosku.</p> <p>Zwracam uwagę, że podstawą badania GARNET było ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie) a więc każdy chory przed zastosowaniem leczenia miał chorobę mierzalną) patrz tabela 18 str. 34 AWA – kryteria włączenia.</p>

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Komperator KEYNOTE - 775	<p>Użyto niewłaściwego komperatora.</p> <p>Badanie Garnet (jednoramienne I fazy) powinno zostać porównane z jednoramiennym badaniem II fazy KEYNOTE 158 (Marabelle, A.; Fakih, M.; Lopez, J.; Shah, M.; Shapira-Frommer, R.; Nakagawa, K.; Chung, H.C.; Kindler, H.L.; Lopez-Martin, J.A.; Miller, W.H., Jr.; et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: Prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. <i>Lancet Oncol.</i> <b>2020</b>, 21, 1353–1365) a nie z danymi eksploracyjnymi badania III fazy, które w swojej populacji ITT oceniało skuteczność</p>

<sup>6</sup> 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.)

	<p>kombinacji inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z inhibitorem kinazy tyrozynowej wielu receptorów (lenvatinib).</p>
<p>Str. 50 Ograniczenia badania jednoramiennego I fazy terapii anty PD-1</p>	<p>Wyniki badania jednoramiennego II fazy (KEYNOTE-158) potwierdzają skuteczność terapii anty PD-1 w II linii leczenia: w grupie MMRd/MSI-H (mierzone ORR i DOR). Dane eksploracyjne z KEYNOTE 775 również dowodzą przewagi immunoterapii nad chemioterapią.</p> <p>Zatem I faza i II faza potwierdzają skuteczność. Główne ograniczenie to brak III fazy (ITT) dla monoterapii anty PD-1.</p> <p>Usprawiedliwieniem może być fakt że bardzo dobre wyniki dla II linii leczenia zachęcały bardziej do randomizowanych badań III fazy w I-szej linii niż w II-giej.</p> <p>W związku z powyższym istotne dla prowadzonej analizy weryfikacyjnej wydają się być najnowsze wyniki dwóch badań randomizowanych III fazy GY018 i RUBI opublikowane w marcu 2023 (Eskander RN, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023 Mar 27. doi: 10.1056/NEJMoa2302312 oraz Mirza MR, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023 Mar 27. doi: 10.1056/NEJMoa2216334.), które uzasadniają stosowanie inhibitorów PD-1 u pacjentek MMRd już w I linii leczenia systemowego (patrz Dostarlimab w badaniu RUBI) gdzie redukują ryzyko nawrotu (PFS) o 70% i być może wpływają na OS ( dane są niedojrzałe)</p>

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

### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<p><b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p><b>Uwagi</b></p>
<p>Koszty badań diagnostycznych w kierunku dMMR/MSI-H Str. 50 Str. 67 Str 69</p>	<p>W świetle obowiązujących zaleceń PTGO (luty 2023) diagnostyka molekularna powinna być wykonana u każdej chorej na początku leczenia a o ile jest to w okresie przejściowym niemożliwe musi być obligatoryjna po leczeniu operacyjnym.</p> <p>Zalecenia przesuwają diagnostykę molekularną na początek terapii.</p>

	<p>Ocena z którym podtypem raka endometrium (POLE/MMRd-MSI-H/NSMP/TP53abd) mamy do czynienia musi być wykonana z materiału tkankowego pozyskanego w biopsji endometrium.</p> <p>Typ molekularny w przeciwieństwie do dotychczas stosowanych parametrów (typ histopatologiczny / stopień zróżnicowania) pozwala na precyzyjne (prawidłowe) określenie grupy ryzyka, co jest konieczne już na początku terapii, ponieważ prawidłowo stratyfikuje chorych do leczenia operacyjnego (decyduje o zakresie chirurgii odpowiadając na pytania: komu limfadenektomia?, komu można zostawić jajniki?, komu leczenie oszczędzające płodność?, kogo skierować na badania w kierunku HNPCC?), a w przypadkach nieoperacyjnych umożliwia dobór zakresu radioterapii czy radiochemioterapii.</p> <p>Wprowadzenie diagnostyki na początku leczenia (5000 pacjentek – koszt około 15 mln zł - zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003, tj. 3 521,81 PLN) obniży koszty leczenia operacyjnego o 30-40 mln (przewidywana oszczędność 120-180 pkt dla 3200 -3500 przypadków)</p> <p>W związku z powyższym w sytuacji klinicznej dla której rozważamy zastosowanie immunoterapii (II linia leczenia systemowego) ocena statusu MMR / MSI będzie już znana, bo obligatoryjnie powinna być oceniona na poziomie I linii leczenia.</p> <p>Koszt diagnostyki powinien być wyłączony z analizy ekonomicznej.</p>
<p>Szacowana liczba nawrotów MMRd/MSI-H Tabela 11 str. 27</p>	<p>4%- 20% z rakiem endometrium ma nawrót choroby [1] w tym &lt; 30% MMRd [2]. Interpretując powyższe dane należy założyć, że w polskich realiach liczba wznów wynosić będzie pomiędzy 200 – 1000 przypadków z czego kandydatów do immunoterapii anty PD1 (MMRD/MSI-H) będzie od 70 do 300 przypadków rocznie.</p> <p>Co istotne w okresie przejściowym (wdrażanie diagnostyki molekularnej dla wszystkich raków endometrium) należy spodziewać się niskiego % kandydatów do immunoterapii (dane z oznaczeń BRCA1/2/HRD) w raku jajnika.</p> <p>Przewiduje się że wprowadzenie diagnostyki molekularnej na początku sekwencji terapeutyk w krótkiej perspektywie poprawi skuteczność</p>

	<p>leczenia i przyczyni się do znacznej redukcji nawrotu choroby obniżając liczbę kandydatów do immunoterapii</p> <p>[1] Rütten H, Verhoef C, van Weelden WJ, Smits A, Dhanis J, Ottevanger N, Pijnenborg JMA. Recurrent Endometrial Cancer: Local and Systemic Treatment Options. <i>Cancers (Basel)</i>. 2021 Dec 14;13(24):6275. doi: 10.3390/cancers13246275.</p> <p>[2] Siegenthaler F, Lindemann K, Epstein E, Rau TT, Nastic D, Ghaderi M, Rydberg F, Mueller MD, Carlson J, Imboden S. Time to first recurrence, pattern of recurrence, and survival after recurrence in endometrial cancer according to the molecular classification. <i>Gynecol Oncol</i>. 2022 May;165(2):230-238.</p>
--	---

\* 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**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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