



**Jemperli**  
**we wskazaniu:**  
**w monoterapii w leczeniu dorosłych**  
**pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem**  
**endometrium z upośledzeniem naprawy**  
**nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang.**  
***mismatch repair deficient, dMMR*)/wysoką**  
**niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite***  
***instability-high, MSI-H*), który uległ progresji w trakcie**  
**lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia**  
**zawierającego platynę**

**Opracowanie analityczne**

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności  
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 12/2022

Data ukończenia: 03.02.2022

---

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>2</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>4</b>
1.1 Przedmiot analizy .....	4
1.2 Ocena potrzeby zdrowotnej .....	4
1.3 Ocena populacji docelowej .....	5
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych .....	5
1.5 Ocena siły interwencji.....	5
1.6 Ocena ekonomiczna.....	6
1.7 Ocena niepewności wnioskowania .....	6
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>7</b>
2.1 Informacje podstawowe .....	7
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	8
2.2.1. Przeciwwskazania.....	8
2.2.2. Diagnostyka .....	8
<b>3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>10</b>
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	10
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	10
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne .....	12
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	13
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT .....	21
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce .....	21
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	21
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce. ....	22
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	23
3.6. Horizon scanning.....	24
<b>4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>25</b>
4.1. Szacowanie wielkości populacji .....	25
4.1.1. Opis metodyki .....	25
4.1.2. Wyniki oszacowań .....	26
4.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	26
<b>5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>27</b>
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	27
5.2. Opis badań .....	27
5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii .....	29
5.4. Ocena jakości badań .....	30
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE .....	30
5.4.2. Opis komparatora.....	30

---

5.4.3. Opis punktów końcowych.....	30
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....	31
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania.....	31
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	31
5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego.....	31
<b>6. OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>32</b>
6.1. Ocena skuteczności klinicznej.....	32
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	38
6.3. Podsumowanie siły interwencji.....	40
<b>7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....</b>	<b>42</b>
7.1. Założenia i dane wejściowe do modelu.....	42
7.1.1. Założenia.....	42
7.2. Oszacowanie kosztów terapii.....	42
7.2.1. Założenia:.....	42
7.2.2. Wyniki.....	42
7.2.3. Podsumowanie.....	42
7.3. Model farmakoekonomiczny.....	43
7.3.1. Założenia.....	43
7.3.2. Wyniki.....	43
7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	44
7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	47
7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	49
<b>8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>51</b>
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	51
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability).....	51
8.3. Niepewność dodatkowych danych.....	51
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	51
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego.....	51
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	51
<b>9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>52</b>
9.1. Populacja docelowa.....	52
9.2. Wskaźniki oceny efektywności.....	52
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne.....	52
<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>53</b>
<b>ZAŁĄCZNIKI.....</b>	<b>55</b>
1. Załącznik 1 – Fragmenty EPAR dla leku Jemperli.....	55
2. Załącznik 2 – Diagramy selekcji publikacji.....	57
3. Załącznik 3 – Strategie wyszukiwania.....	57

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Jemperli, którego substancją czynną jest dostarlimab, stosuje się w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium (EC, ang. *endometrial cancer*) 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.

Jemperli uzyskał grupę ATC: L01XC40, czyli należy do leków z grupy farmakoterapeutycznej: inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Nie zalicza się do leków sierocych. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE otrzymał w dniu 21.04.2021 r.

Dostarlimab podawany jest w infuzji dożylniej: w pierwszych 4 cyklach co 3 tygodnie 500 mg dostarlimabu, a kolejnych cyklach 1000 mg co 6 tygodni.

Terapia dostarlimabem jest prowadzona do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedającej się zaakceptować toksyczności.

Przeciwwskazaniem do stosowania dostarlimabu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Należy zachować ostrożność u pacjentek, u których wystąpiło w przeszłości ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane podczas wcześniejszego leczenia innymi immunostymulującymi lekami przeciwnowotworowymi. Leczenie dostarlimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu narządów mięszowych, stąd u pacjentek z tej grupy należy rozważyć, czy korzyści z leczenia dostarlimabem przeważają nad ryzykiem możliwego odrzucenia przeszczepu. Stosunek korzyści do ryzyka należy także rozważyć u pacjentek przed lub po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

Badania wymagane przy kwalifikacji obejmują potwierdzenie obecności dMMR lub MSI-H. Preferowana jest metoda immunohistochemiczna. Dodatkowo należy wykonać oznaczenie beta hCG w surowicy w ciągu 72 godzin przed podaniem pierwszej dawki, badania laboratoryjne (w tym badania czynności wątroby i tarczycy, pod kątem zakażenia wirusem HIV, WZW typu B lub C), diagnostykę w kierunku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz innych nowotworów złośliwych, a także ocenę stanu sprawności w skali ECOG.

## 1.2 Ocena potrzeby zdrowotnej

Rak endometrium jest najczęstszym rodzajem raka macicy, stanowiącym ponad 90% przypadków. Częściej występuje u kobiet po menopauzie, najczęściej zachorowań występuje w 60.-70. r.ż. Wg KRN 5-letnie wskaźniki przeżyć wynoszą ok. 78,7%. W 2018 roku w Polsce zarejestrowano 6 059 nowych przypadków raka trzonu macicy oraz 1 781 zgonów z tego powodu.

Większość raków endometrium rozpoznaje się we wczesnym stadium (stadium FIGO I lub II). Nawroty występują w 10-15% przypadków, a do 80-90% z nich dochodzi w ciągu 3 lat. Lepszym rokowaniem charakteryzują się mniej zaawansowane stadia i histologia endometrioidalna, w przeciwieństwie do stadiów zaawansowanych i typów surowicznych, jasnokomórkowych, czy mieszanych.

Mutacje genów mutatorowych (geny naprawy DNA - MMR) prowadzą do zjawiska niestabilności mikrosatelitarnej. Dane literaturowe wskazują, że nieprawidłowości te są stwierdzane w 6-40% wszystkich przypadków raka endometrium. Rokowanie dla pacjentek, których guzy wykazują dMMR lub MSI-H nie jest niejednoznaczne określone - część badań wskazuje na lepsze wyniki przeżycia, część na gorsze.

Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z rakiem macicy wynosi 90,10 na 100 tys. (174,70 na 100 tys. kobiet), a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) z rakiem macicy: 100,00 na 100 tys. (193,90 na 100 tys. kobiet).

Wytyczne NCCN na 2022 rok uwzględniają stosowanie leku dostarlimabu, jako rekomendowanego, dodatkowego schematu w drugiej linii leczenia w ramach terapii ukierunkowanej molekularnie dla guzów dMMR/MSI-H, natomiast preferowanym schematem terapii jest pembrolizumab. nierefundowany w Polsce.

---

Do refundowanych leków mogących stanowić opcję w leczeniu raka endometrium należą tamoksifen, octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu, a także cytostatyki doksorubicyna, paklitaksel, ifosfamid, karboplatyna i cisplatyna stosowane w różnych schematach.

Produkt leczniczy Jemperli oraz substancja czynna dostarlimab nie były przedmiotem oceny Agencji.

### 1.3 Ocena populacji docelowej

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby nowych przypadków z Rejestru KRN oraz danych z EPAR Jemperli oraz literaturowych o odsetkach pacjentek zgodnych z populacją wskazaną dla ocenianej technologii. Średnią liczbę oszacowano na ok. 637 osób rocznie, dolną granicę na ok. 159, a górną na ok. 870.

Na podstawie danych z badania rejestracyjnego oszacowano wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 9,12 miesiąca którą następnie przyjęto jako średni czas leczenia. Z uwagi na przyjęty okres leczenia, liczba pacjentów stabilizuje się w drugim roku: liczba osób leczonych rocznie (osobolat) w pierwszym roku wyniesie ok. 240 (zakres ok. 60-325), w kolejnych latach ok. 480 (zakres ok. 115-650).

Oszacowania obarczone są niepewnością wynikającą nieuwzględnienia stopnia zaawansowania choroby, wcześniejszych etapów leczenia, a także rozbieżności dotyczących częstości występowania dMMR/MSI-H w docelowej populacji. Ograniczeniem oszacowań jest także założenie, że terapia ocenianą technologią będzie stosowana u wszystkich pacjentek.

### 1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne GARNET dla produktu Jemperli, będące badaniem klinicznym fazy 1, wielośrodkowym, otwartym, bez grupy kontrolnej.

Niepewności w ocenie leku wynikające z jakości badania: badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej, krótki okres obserwacji, nieliczna populacja.

Brak grupy porównawczej powoduje, że oszacowanie korzyści klinicznych nie jest możliwe, a krótki czas obserwacji uniemożliwia określenie wystąpienia potencjalnych odległych zdarzeń niepożądanych.

### 1.5 Ocena siły interwencji

Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,3 miesiąca.

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 43,5% (95%CI 34,0; 53,4); odsetek odpowiedzi całkowitych, który może być uznany za wskaźnik remisji: 10,2% a odsetek odpowiedzi częściowych 33,3%.

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (95%CI 2,6; 28,1+). U 78,3% pacjentek z odpowiedzią na leczenie odpowiedź ta utrzymywała się przez 6 miesięcy lub dłużej (DOR  $\geq$ 6 miesięcy). Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 6 i 12 miesięcy u pacjentów oszacowano odpowiednio na 97,9% i 90,9%. Czas trwania odpowiedzi (DOR) nie został określony odrębnie dla odpowiedzi pełnej (CR) i częściowej (PR).

Mediana OS nie została osiągnięta, mediana PFS wynosiła 5,5 miesiąca (95%CI: 3,2; NR). Wśród 108 osób, u 57 (52,8%) wystąpiła progresja choroby.

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia zgłoszono u 95,3% uczestników, w tym związane z leczeniem u 63,6%, a prowadzące do zgonu u 3,9%. 24% uczestników przerwało leczenie z powodu TEAE, najczęściej zgłaszanymi TEAE prowadzącymi do przerwania terapii były niedokrwistość i biegunka.

Łącznie w trakcie badania zmarło 27,9% pacjentów, w tym 24,0% z powodu progresji choroby.

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia w badaniu kontrolnym tj. na brak grupy kontrolnej, krótki okres obserwacji, niedojrzałość danych, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa, ostateczne wnioski na temat rzeczywistych korzyści i ryzyka nie mogą zostać wyciągnięte.

---

## 1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Terapia dostralimabem jest prowadzona do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, a efekt kliniczny utrzymuje się w trakcie terapii. Koszt terapii jednej pacjentki, oszacowany przy założeniu, że leczenie jest prowadzone zgodnie ze schematem dawkowania z ChPL średnio przez okres ok. 9,12 miesiąca oraz z wykorzystaniem danych o cenie dostarlimabu z bazy EURIPID, wyniósł ok. ████████ PLN.

Badanie rejestracyjne dostarlimabu jest badaniem jednoramiennym, nie dostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku, co zostało także wskazane przez zagraniczne instytucje. Biorąc pod uwagę brak dowodów dodatkowego efektu zdrowotnego oraz wysoką cenę terapii wydaje się mało prawdopodobne wykazanie efektywności kosztowej dla tej interwencji.

Oszacowane koszty roczne na jednego pacjenta przekraczają wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ok. ████████.

## 1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy Jemperli został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Główne zidentyfikowane niepewności wnioskowania:

- Brak grupy porównawczej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji.
- Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

### 2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Jemperli, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 500mg, opakowanie 1 fiołka o stężeniu 10 ml (50 mg/ml)
<b>Substancja czynna</b>	dostarlimab
<b>Oceniane wskazanie</b>	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.
<b>Kryteria diagnostyczne</b>	Status dMMR/MSI-H nowotworu należy ustalić z wykorzystaniem zwalidowanej metody diagnostycznej, takiej jak IHC, PCR lub NGS*. *IHC = metoda immunohistochemiczna; PCR = reakcja łańcuchowa polimerazy; NGS = sekwencjonowanie nowej generacji.
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	brak
<b>Dawkowanie</b>	W monoterapii - 500 mg dostarlimabu co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni we wszystkich kolejnych cyklach.
<b>Droga podania</b>	Infuzja dożylna
<b>Mechanizm działania</b>	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 syngenicznych hamowanie czynności PD-1 prowadziło do zmniejszonego wzrostu nowotworów.
<b>Grupa ATC</b>	L01XC40
<b>Status leku sierociego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych 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. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>Ponieważ pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14a ust. 4 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu u dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium dMMR/ MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, 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 31.12.2022.</li><li>• W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu u dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych dMMR/ MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, 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 31.12.2022.</li></ul>



Data dopuszczenia do obrotu	21.04.2021
Podmiot odpowiedzialny	GlaxoSmithKline (Ireland)

Źródło: EMA, ChPL, Jemperli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf)

## 2.2 Szczegółowe warunki stosowania

### 2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, tj.: trójsodowy cytrynian dwuwodny; kwas cytrynowy jednowodny; L-argininy chlorowodorek; sodu chlorek; polisorbitat 80; woda do wstrzykiwań.

Należy zachować ostrożność, gdy rozważa się zastosowanie dostarlimabu u pacjentki, u której wystąpiło w przeszłości ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane podczas wcześniejszego leczenia innymi immunostymulującymi lekami przeciwnowotworowymi.

Leczenie dostarlimabem może powodować zwiększenie ryzyka odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów miękkich. U pacjentek z tej grupy należy rozważyć, czy korzyści z leczenia dostarlimabem przeważają nad ryzykiem możliwego odrzucenia przeszczepionego narządu.<sup>1</sup>

Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem przeciwciałem skierowanym przeciwko PD-1 lub PD-L1 przed lub po allogenicznym przeszczepem komórek macierzystych (ang. *allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT).<sup>2</sup>

### 2.2.2. Diagnostyka

#### 2.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia do badania rejestracyjnego:

- należy wykonać badania w kierunku potwierdzenia obecności upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability-high, MSI-H). Pacjenci mogli być testowani przez lokalne laboratoria przy użyciu metod IHC (immunohistochemia), PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) lub NGS (sekwencjonowanie nowej generacji), ale kwalifikowalność uczestnika do badania była określona na podstawie wyników IHC laboratorium centralnego.

- u pacjentki należy wykonać beta hCG w surowicy w ciągu 72 godzin przed podaniem pierwszej dawki.

Zgodnie z ChPL przed rozpoczęciem leczenia:

- należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku:
  - przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych,
  - innych nowotworów złośliwych,
  - zakażenia wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub C,
  - oraz należy:
    - wykonać biochemiczne badania laboratoryjne, w tym badania czynności wątroby i tarczycy,
    - dokonać oceny stanu sprawności w skali ECOG.

#### **Komentarz:**

*Na podstawie danych z badania rejestracyjnego w celu potwierdzenia obecności genotypu dMMR/MSI-H powinno zostać wykonane badanie immunohistochemiczne. W zaleceniach do diagnostyki raka endometrium,*

<sup>1</sup> EMA, ChPL, Jemperli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf)

<sup>2</sup> EMA, ChPL, Jemperli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf)



opracowanych przez Polskie Towarzystwo Patologów, badania immunohistochemiczne są zalecane w diagnostyce różnicowej sporadycznego raka endometrioidalnego z zaburzeniami genów naprawy błędów syntezy DNA lub przebiegającego z wrodzonym zespołem Lynch'a (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).<sup>3</sup> Badanie IHC jest także zalecane przez ESMO.<sup>4</sup>

Ceny rynkowe badań w kierunku dMMR oraz MSI-H, odnalezione na stronach internetowych, wahają się od 400 do ok. 900 zł.<sup>5,6,7,8,9,10</sup>

Równocześnie należy wskazać, że w badania techniką PCR i NGS są finansowane ze środków publicznych w przypadku rozpoznania C54 w ramach leczenia szpitalnego. Przykłady badań molekularnych wraz z wartością punktową odpowiadającą wycenie w PLN wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 2. Badania molekularne finansowane ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego.**

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Badanie molekularne
5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649	Analiza jednej lub kilku mutacji wykrywanych w od jednego do 6 amplikonów przy użyciu reakcji PCR1)/ sekwencjonowania Sangera / prostych zestawów diagnostycznych lub analiza ekspresji / obecności genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody real-time PCR (RQ-PCR).
5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1 298	Analiza 6-40 amplikonów metodą sekwencjonowania Sangera lub NGS lub analiza kilkudziesięciu mutacji przy użyciu prostej reakcji PCR1) z wykorzystaniem 2 - 3 prostych zestawów diagnostycznych lub jednego złożonego zestawu diagnostycznego do oceny statusu co najmniej 2 - 3 genów.
5.53.01.0005003	Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2 434	Sekwencjonowanie NGS (powyżej 40 amplikonów)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ

Wskazanie wymaga określenia statusu genetycznego u pacjentek, u których wystąpiła progresja po pierwszej linii leczenia. Zakładając za American Cancer Society, że odsetek wykrywanych EC w stadium wyższym niż II wynosi 44%, nawroty dotyczą 10-15% przypadków EC, a progresja choroby po leczeniu schematami z platyną wynosi w okresie 5 lat 42% (rozd. 4.1. Szacowanie wielkości populacji) oraz uwzględniając liczbę wykrywanych rocznie raków endometrium w Polsce, można szacować, że liczba pacjentek wymagających badania określającego status dMMR/MSI-H wyniesie ok. 1370-1500.

**Tabela 3. Szacowanie liczby pacjentek, która mogłaby wymagać określenia statusu dMMR/MSI-H**

Liczba przypadków w Polsce	Stadium powyżej II	Odsetek nawrotów	Progresja po leczeniu platyną	Liczba pacjentek diagnozowanych w kierunku dMMR/MSI-H
1	2	3	4	$5 = 1 \times (2 + 3) \times 4$
6059	44%	10%	42%	1 374
		15%		1 501

Źródło: Opracowanie własne

### 2.2.2.2. Monitorowanie

Na podstawie ChPL<sup>11</sup> monitorowanie powinno obejmować:

- obserwację pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych:
  - nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w razie jego podejrzenia potwierdzenie go w badaniach radiologicznych i wykluczenie możliwych innych przyczyn;

<sup>3</sup> Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów, Polskie Towarzystwo Patologów, 2013

<sup>4</sup> EMA, Assessment raport, Jemperli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>5</sup> <http://oncogene.pl/badania/mmr-badanie-antygenow/> data dostępu 18.01.2022

<sup>6</sup> <http://oncogene.pl/badania/msi-badanie-niestabilnosci-mikrosatelitarnej/> data dostępu 18.01.2022

<sup>7</sup> <https://szpital-jedrzejow.pl/szpital-jedrzejow-cennik-laboratorium> data dostępu 18.01.2022

<sup>8</sup> <https://wco.pl/cennik-uslug-medycznych-histopatologia/> data dostępu 18.01.2022

<sup>9</sup> <http://szpital-jarocin.pl/wp-content/uploads/2017/09/cennik-specjalistyczny.pdf> data dostępu 18.01.2022

<sup>10</sup> [https://www.pib-nio.pl/wp-content/uploads/2021/05/3\\_CENNIK\\_2021\\_07.05.2021.pdf](https://www.pib-nio.pl/wp-content/uploads/2021/05/3_CENNIK_2021_07.05.2021.pdf) data dostępu 18.01.2022

<sup>11</sup> EMA, ChPL, Jemperli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf)

- zapalenia okrężnicy i dokonanie modyfikacji leczenia dostarlimabem, zastosowanie leków przeciwbiegunkowych i kortykosteroidów;
- niedoczynności nadnerczy;
- wysypki immunologicznej;
- bólu stawów, a w razie podejrzenia wystąpienia bólu stawów o podłożu immunologicznym potwierdzenie i wykluczenie innych przyczyn. Postępowanie powinno obejmować modyfikację leczenia dostarlimabem i podanie kortykosteroidów;
- immunologicznych działań niepożądanych;
- obserwację pod kątem:
  - wystąpienia ciężkich (stopnia 3.) lub zagrażających życiu (stopnia 4.) reakcji związanych z infuzją, a w razie ich wystąpienia należy zatrzymać infuzję i całkowicie zaprzestać leczenia;
  - zmian czynności nerek i w razie ich wystąpienia dokonanie modyfikacji leczenia dostarlimabem i zastosowanie kortykosteroidów;
- a także:
  - okresowe biochemiczne badania laboratoryjne, w tym badania czynności wątroby i tarczycy, a w razie podejrzenia wystąpienia immunologicznych działań niepożądanych zapewnienie odpowiedniej diagnostyki, w tym konsultację specjalistyczną.

### 3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

#### 3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

##### 3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie produktu leczniczego Jemperli tj. 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, klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii rak macicy (ICD-10: C54-C54.3, C54.8-C54.9, Z85.42, Z86.001).

W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 19,80/100 tys. ludności (15,3/100 tys. - 25,0/100 tys.) nowych przypadków, chorobowość związana z kategorią rak macicy wynosiła odpowiednio 144,40/100 tys. (112,3/100 tys. - 183,5/100 tys.) u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

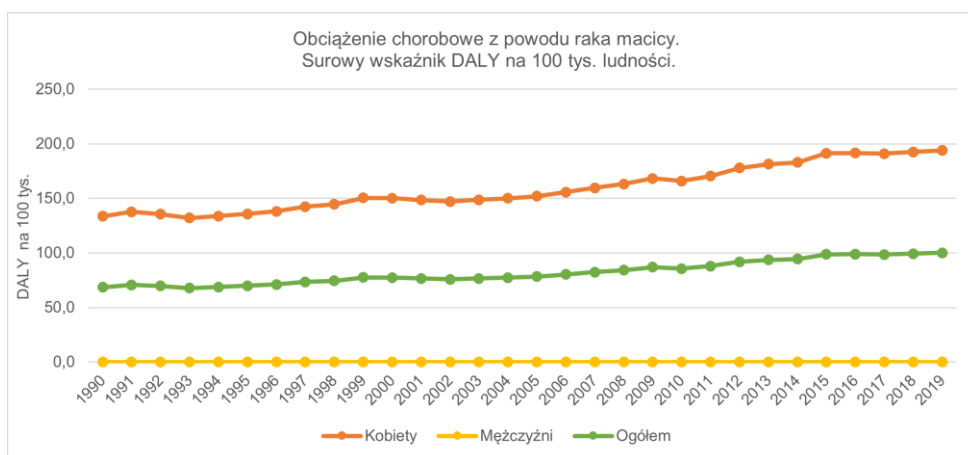
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*, DALY), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 100,00 (80,1 - 123,7);
- Kobiety: 193,90 (155,4 - 239,8);
- Mężczyźni: 0,00 (0,0 - 0,0);
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia (DALY), liczba bezwzględna:
  - Ogółem: 38 440,20 (30 803,9 - 47 539,5);
  - Kobiety: 38 440,20 (30 803,9 - 47 539,5);
  - Mężczyźni: 0,00 (0,0 - 0,0).

W tym:

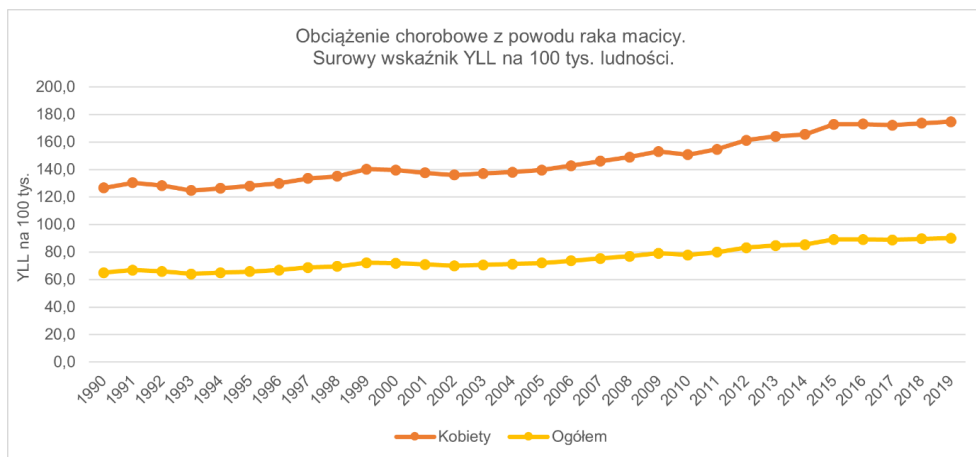
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 90,1000 (71,1 - 113,2);
  - Kobiety: 174,7000 (137,9 - 219,5);
  - Mężczyźni: 0,0000 (0,0 - 0,0);
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (YLL), liczba bezwzględna:
  - Ogółem: 34 645,00 (27 343,9 - 43 523,2);
  - Kobiety: 34 645,00 (27 343,9 - 43 523,2);
  - Mężczyźni: 0,00 (0,0 - 0,0).

**Rysunek 1. Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019**



Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.01.2022 r.

**Rysunek 2. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019**



Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.01.2022 r.

Tabela 4. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak macicy	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.01.2022 r.

Tabela 5. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rakiem macicy

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	34 645,0000 (27 343,9 - 43 523,2)	0,0000 (0,0 - 0,0)	34 645,0000 (27 343,9 - 43 523,2)
DALY	38440,2000 (30 803,9 - 47 539,5)	0,0000 (0,0 - 0,0)	38440,2000 (30 803,9 - 47 539,5)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.01.2022 r.

### 3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

#### ICD-10 C54 Nowotwór złośliwy trzonu macicy

Rak endometrium (ang. *endometrial cancer*, EC) rozwija się w wyściółce macicy i jest najczęstszym rodzajem raka macicy, stanowiącym ponad 90% przypadków. Częściej obserwowany jest u kobiet po menopauzie – kobiety po 50 roku życia stanowią 90% nowych przypadków, przy czym najwięcej zachorowań występuje w szóstej lub siódmej dekadzie życia. Ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem aż do końca siódmej dekady życia, następnie zmniejsza się. Wg KRN 1-roczone wskaźniki przeżyć w latach 2003-2005 wynosiły nieco ponad 90%, natomiast 5-letnie – 78,7%.<sup>12</sup> W 2018 roku w Polsce zarejestrowano 6 059 nowych przypadków raka trzonu macicy oraz 1 781 zgonów z tego powodu. Największy odsetek zarejestrowanych przypadków odnotowano w grupie kobiet między 60. a 69 r.ż. – 38%, natomiast zgony najczęściej były obserwowane w grupie powyżej 80 r.ż. – 36%.<sup>13</sup>

Większość (66%) raków endometrium rozpoznaje się we wczesnym stadium (stadium FIGO I lub II), ponieważ w 90% przypadków objawem jest krwawienie z macicy po menopauzie.<sup>14,15</sup> Jednakże szacuje się, że rak endometrium nawraca w 10-15% przypadków, a do 80-90% nawrotów dochodzi w ciągu 3 lat. Ogólne rokowanie w EC zależy głównie od stadium rozpoznania i histologii guza. Mniej zaawansowane stadia i histologia endometrioidalna wiążą się z lepszym rokowaniem, podczas gdy zaawansowane stadia i histologie inne niż endometrioidalne, takie jak surowicze, jasnokomórkowe i mieszane, wiążą się z gorszym rokowaniem.<sup>16</sup>

Mutacje genów mutatorowych (geny naprawy DNA - MMR, ang. *mismatch repair genes*), tj. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 prowadzą do zjawiska niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability*, MSI),

<sup>12</sup> <http://onkologia.org.pl/nawotwory-trzonu-macicy-kobiet-c54/>, data dostępu: 03.01.2022

<sup>13</sup> <http://onkologia.org.pl/>, data dostępu: 05.01.2022

<sup>14</sup> American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2022, <https://www.cancer.org> data dostępu 30.01.2022

<sup>15</sup> EMA, Assessment raport, Jemperli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>16</sup> Ibidem

charakteryzującej się polimorfizmem w krótkich powtarzających się sekwencjach DNA.<sup>17,18</sup> Badania Lorenzi i współpracowników wskazują, że fenotyp MSI-H obserwowany jest średnio w 26% (95%CI 22-28%), natomiast defekty w genach MMR – średnio w 25% (95% CI 23-29%) przypadków raka endometrium.<sup>19</sup> W części publikacji podawany jest wyższy odsetek nieprawidłowości.<sup>20,21</sup> Dane literaturowe wskazują, że defekty genów mutatorowych wiążą się z gorszym rokowaniem – przy ich obecności częściej wykrywane są guzy w zaawansowanym stadium, zajęcie przestrzeni limfatyczno-naczyniowej.<sup>22</sup> Dane dotyczące rokowania dla pacjentek, których guzy wykazują dMMR lub MSI-H są niejednoznaczne: część badań wskazuje na lepsze wyniki przeżycia, część na gorsze.<sup>23</sup>

### 3.1.3. Kryteria populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane wskazanie leku Jemperli oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym GARNET.

**Tabela 6. Kryteria populacji docelowej według ChPL Jemperli oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym**

Kryteria wg ChPL Jemperli	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p><u>Wskazania do stosowania</u></p> <p>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.</p> <p><u>Przeciwwskazania</u></p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, tj: trójsodowy cytrynian dwuwodny; kwas cytrynowy jednowodny; L-argininy chlorowodorek; sodu chlorek; polisorbát 80; woda do wstrzykiwań.</p> <p>Należy zachować ostrożność, gdy rozważa się zastosowanie dostarlimabu u pacjentki, u której wystąpiło w przeszłości ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane podczas wcześniejszego leczenia innymi immunostymulującymi lekami przeciwnowotworowymi.</p>	<p>Dla kohorty A1 z części 2B</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uczestnik miał ukończone 18 lat.</li> <li>2. U pacjenta stwierdzono nawrót lub zaawansowany guz lity i progresję choroby po leczeniu dostępnymi terapiami przeciwnowotworowymi lub pacjent nie tolerował leczenia, które spełniało wymagania części badania, w której uczestniczyli. <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Część 2B: Histologicznie lub cytologicznie nawracający lub zaawansowany guz lity z mierzalnymi zmianami (zmianami) według RECIST v1.1, który spełnił kryterium choroby typu MMR/MSI-H EC:</li> </ol> </li> </ol> <p>Poniższe kryteria zostały spełnione dla uczestników z kohorty A1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów nastąpiła progresja w trakcie lub po terapii dubletem platyny.</li> <li>• Uczestnicy otrzymali nie więcej niż 2 linie terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby nawrotowej lub zaawansowanej (≥Stopień III B). Wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi było akceptowalne i nie wliczało się do liczby terapii przeciwnowotworowych odnotowanych w poprzednim kryterium.</li> <li>• Dopuszczono wszystkie typy histologiczne EC, z wyjątkiem mięsaka endometrium (ang. <i>endometrial sarcoma</i>) (w tym rakomięsaka, ang. <i>carcinosarcoma</i>).</li> <li>• Pacjenci przedłożyli 2 skany wykazujące wzrost guza, który spełniał kryteria dotyczące farmakodynamiki (PD) w trakcie lub po ostatniej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej opartej na RECIST v1.1 do Central Radiology przed pierwszą dawką dostarlimabu.</li> <li>• Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany w punkcie wyjściowym została potwierdzona przez komisję Central Radiology.</li> <li>• Status guza MMR/MSI: Pacjenci mogli być testowani na podstawie lokalnych wyników badań MMR/MSI przy użyciu IHC (immunohistochemia), PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) lub NGS (sekwencjonowanie nowej generacji) przeprowadzonych w certyfikowanym lokalnym laboratorium, ale kwalifikowalność osobnika została określona na podstawie wyników MMR metodą IHC. W przypadku pacjentów z dostępnymi lokalnymi wynikami testu MMR metodą IHC dla odpowiednich kohort, próbki nowotworu zostały przesłane do centralnego laboratorium IHC, a jakość została sprawdzona i oczyszczona przed cyklem 1/dniem 1. W przypadku pacjentów bez dostępnych lokalnych wyników testu MMR metodą IHC (tj. osoby z lokalnymi wynikami testu PCR lub NGS), próbki guza zostały przekazane bezpośrednio do centralnego</li> </ul>

<sup>17</sup> Krejczy K. i współpracownicy, Molekularna charakterystyka raka endometrium – czy wpłynie na nasze postępowanie kliniczne?, *Curr Gynecol Oncol* 2018, 16 (4), p. 245–250

<sup>18</sup> Stembalska A. i współpracownicy, Dziedziczny nie związany z polipowatością rak jelita grubego – aspekty praktyczne, *Nowa Medycyna* 1/2010, s. 8-11, <http://www.czytelniamedyczna.pl/3322,dziedziczny-nie-zwiazany-z-polipowatoscia-rak-jelita-grubego-aspekty-praktyczne.html>, data dostępu 07.12.2021

<sup>19</sup> Lorenzi M. i współpracownicy, Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review, *Hindawi Journal of Oncology*, Volume 2020.

<sup>20</sup> Byron S.A. i współpracownicy, FGFR2 Point Mutations in 466 Endometrioid Endometrial Tumors: Relationship with MSI, KRAS, PIK3CA, CTNNB1 Mutations and Clinicopathological Features, *PLoS One*, 2012;7(2):e30801

<sup>21</sup> Kandoth C. i współpracownicy, Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma, *Cancer Genome Atlas Research Network, Nature* 2013 May 2;497(7447):67-73

<sup>22</sup> McMeekin DS. i współpracownicy, Clinicopathologic Significance of Mismatch Repair Defects in Endometrial Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 1;34(25):3062-8.

<sup>23</sup> Kurnit K.C. i współpracownicy, Microsatellite Instability in Endometrial Cancer: New purpose for an old test, *MC* 2020 September 26,



Kryteria wg ChPL Jemperli	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p>Leczenie dostarlimabem może powodować zwiększenie ryzyka odrzucenia przeszczepu u biorców przeszczepów narządów mięsnych. U pacjentek z tej grupy należy rozważyć, czy korzyści z leczenia dostarlimabem przeważają nad ryzykiem możliwego odrzucenia przeszczepionego narządu.</p> <p><u>Pacjenci wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych</u></p> <p>Z udziału w badaniu GARNET wykluczono pacjentów spełniających następujące kryteria: ocena stanu sprawności w skali ECOG <math>\geq 2</math>; niekontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; inne nowotwory złośliwe w okresie ostatnich 2 lat; niedobór odporności lub stosowanie leczenia immunosupresyjnego w okresie ostatnich 7 dni; aktywne zakażenie HIV, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnego w okresie ostatnich 2 lat, z wyłączeniem hormonalnego leczenia zastępczego; choroba śródmiąższowa płuc w wywiadzie; otrzymanie żywej szczepionki w ciągu ostatnich 14 dni.</p>	<p>laboratorium IHC, a wyniki potwierdziły kwalifikowalność przed przystąpieniem do innych procedur przesiewowych. Po zakończeniu centralnego testowania IHC pozostała tkanka guza mogła zostać wysłana do centralnego laboratorium NGS w celu dalszych badań.</p> <p><i>Status of tumour MMR/MSI: Subjects could be screened based on local MMR/MSI testing results using IHC, PCR, or NGS performed in a certified local laboratory, but subject eligibility was determined by MMR IHC results. For subjects with available local MMR IHC results for the respective cohort(s), tumour samples were submitted to a central IHC laboratory, and the quality was checked and cleared prior to Cycle 1/Day 1. For subjects without available local MMR IHC test results (ie, subjects with local PCR or NGS test results), tumour samples were submitted directly to a central IHC laboratory, and the central IHC results confirmed eligibility prior to proceeding with other screening procedures. After the central IHC test was completed, remaining tumour tissue may have been sent to a central NGS laboratory for further testing.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Część 2B: Uczestnicy mieli dostępną archiwalną tkankę nowotworową utrwaloną w formalinie i zatopioną w parafinie. <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku osób, które nie posiadały tkanki archiwalnej, wykonano nową biopsję w celu uzyskania próbki tkanki przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. W przypadku pacjentów bez dostępnej tkanki archiwalnej biopsję pobrano ze zmian nowotworowych (zarówno pierwotnych, jak i przerzutowych), które charakteryzowały się łatwą dostępnością i niskim ryzykiem związanym z biopsją. Wykluczono biopsje wątroby, mózgu, płuc/śródpiercia, trzustki lub zabiegi endoskopowe wykraczające poza przełyk, żołądek lub jelita.</li> </ul> </li> <li>4. Kobiety musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy w ciągu 72 godzin przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; chyba że nie były w wieku rozrodczym.</li> <li>5. Kobiety w wieku rozrodczym (patrz powyżej) musiały zgodzić się na stosowanie 1 wysoce skutecznej formy antykoncepcji ze swoimi partnerami, począwszy od wizyty przesiewowej przez 150 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.</li> <li>6. Pacjent miał status sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) <math>\leq 2</math> dla Części 1 i <math>\leq 1</math> dla Części 2.</li> <li>7. Uczestnik miał odpowiednią funkcję narządów, zdefiniowaną w następujący sposób: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math></li> <li>b. płytki krwi <math>\geq 100\ 000/\mu\text{L}</math></li> <li>c. hemoglobina <math>\geq 9\ \text{g/dl}</math> lub <math>\geq 5,6\ \text{mmol/l}</math></li> <li>d. kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> górna granica normy (GGN) lub wyliczony klirens kreatyniny <math>\geq 50\ \text{ml/min}</math> za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta dla osób ze stężeniem kreatyniny <math>&gt; 1,5 \times</math> instytucjonalna GGN</li> <li>e. bilirubina całkowita <math>\leq 1,5 \times</math> GGN ORAZ bilirubina bezpośrednia <math>\leq 1 \times</math> GGN</li> <li>f. aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT) <math>\leq 2,5 \times</math> GGN, chyba że występują przerzuty do wątroby, w takim przypadku muszą one wynosić <math>\leq 5 \times</math> GGN</li> <li>g. międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) lub czas protrombinowy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN, chyba że pacjent otrzymywał leczenie przeciwzakrzepowe lub dopóki czas protrombinowy lub czas częściowej trombolastyny (PTT) mieścił się w zakresie terapeutycznym zamierzonego stosowania leków przeciwzakrzepowych. Czas częściowej trombolastyny po aktywacji (aPTT) <math>\leq 1,5 \times</math> GGN, chyba że pacjent otrzymywał terapię przeciwzakrzepową lub tak długo, jak czas protrombinowy lub PTT mieściły się w zakresie terapeutycznym zamierzonego stosowania antykoagulantów.</li> </ol> </li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uczestnik otrzymywał wcześniej terapię anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2.</li> <li>2. Uczestnik miał niekontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Uwaga: Uczestnicy z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogli wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że ich stan był stabilny (bez dowodów progresji w obrazowaniu przez co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku, a wszelkie objawy neurologiczne powróciły do wartości wyjściowych), nie mieli dowodów na nowe lub powiększające się przerzuty do mózgu i byli klinicznie stabilni bez terapii kortykosteroidami przez co najmniej 7 dni przed badaniem leczeniem. Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wykluczało uczestnika z udziału w badaniu, niezależnie od stabilności klinicznej.</li> <li>3. Pacjent miał dodatkowy nowotwór złośliwy, który postępował lub wymagał aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 2 lat. Wyjątkiem był rak podstawnomórkowy skóry, rak płaskonabłonkowy skóry, który został poddany potencjalnie leczniczej terapii lub rak szyjki macicy in situ.</li> <li>4. Uczestnik został uznany za osobę o niskim ryzyku medycznym z powodu poważnego, niekontrolowanego zaburzenia medycznego; niezłośliwej choroby ogólnoustrojowej; lub aktywnego zakażenia wymagającego leczenia ogólnoustrojowego. Konkretnie przykłady obejmowały, ale nie ograniczały się do aktywnego, niezakaźnego zapalenia płuc;</li> </ol>

Kryteria wg ChPL Jemperli	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
	<p>niekontrolowanej arytmii komorowej; niedawnego (w ciągu 90 dni) zawału mięśnia sercowego; niekontrolowanego poważnego zaburzenia napadowego; niestabilnej kompresji rdzenia kręgowego; zespołu żyły głównej górnej; lub jakiegokolwiek zaburzenia psychicznego lub nadużywania substancji, które zakłócałyby współpracę z wymogami badania (w tym uzyskanie świadomej zgody).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Pacjentka była w ciąży lub karmiła piersią, lub spodziewano się poczęcia dzieci w przewidywanym czasie trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej przez 150 dni po ostatniej dawce badanego leku.</li> <li>6. U pacjenta rozpoznano niedobór odporności lub otrzymywał ogólnoustrojową steroidoterapię lub jakąkolwiek inną formę terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku.</li> <li>7. Uczestnik miał znaną historię HIV (przeciwciała HIV 1/2).</li> <li>8. U pacjenta rozpoznano aktywne zapalenie wątroby typu B (np. reagujące z antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B) lub zapalenie wątroby typu C (np. wykryto kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C [jakościowy]).</li> <li>9. Uczestnik miał aktywną chorobę autoimmunologiczną, która wymagała leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. z użyciem środków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Terapia zastępcza (np. tyroksyna, insulina lub fizjologiczna terapia zastępcza kortykosteroidami w niewydolności nadnerczy lub przysadki itd.) nie była uważana za formę leczenia systemowego. Dozwolone było stosowanie sterydów wziewnych, miejscowe wstrzykiwanie sterydów oraz sterydowe krople do oczu.</li> <li>10. Uczestnik miał historię śródmiąższowej choroby płuc.</li> <li>11. Uczestnik nie wyzdrowiał (tj. do stopnia <math>\leq 1</math> lub do poziomu wyjściowego) po zdarzeniach niepożądanych wywołanych radioterapią i chemioterapią lub nie otrzymał transfuzji składników krwi (w tym płytek krwi lub krwinek czerwonych) lub nie otrzymał czynników stymulujących tworzenia kolonii (w tym stymulujących tworzenie kolonii granulocytów, czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów lub rekombinowanej erytropoetyny) w ciągu 3 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku.</li> <li>12. Pacjent uczestniczył w badaniu z użyciem substancji badanej i otrzymał badane leczenie w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku.</li> <li>13. Uczestnik otrzymywał wcześniej terapię przeciwnowotworową (chemioterapię, terapie celowane, radioterapię lub immunoterapię) 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 był krótszy. Uwaga: Paliatywna radioterapia na małym polu &gt;1 tydzień przed dniem 1 leczenia w ramach badania mogła być dozwolona.</li> <li>14. Uczestnik nie wyzdrowiał odpowiednio (stopień <math>\leq 1</math>) po zdarzeniach niepożądanych i/lub komplikacjach po jakiegokolwiek poważnej operacji przed rozpoczęciem terapii.</li> <li>15. Uczestnik otrzymał żywą szczepionkę w ciągu 14 dni od planowanego rozpoczęcia leczenia w ramach badania.</li> <li>16. Uczestnik miał znaną nadwrażliwość na składniki lub substancje pomocnicze dostarlimabu.</li> </ol>

Źródło: ChPL Jemperli, EMA Assessment report Jemperli

### 3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- European Society For Medical Oncology, <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network, <https://www.nccn.org/>
- American Society of Clinical Oncology, <https://www.asco.org/>

Dodatkowo dokonano wyszukiwania wolnotekstowego w wyszukiwarce Google. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „thyroid cancer” / „guidelines”.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.11.2021 r. Odnaleziono 6 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje				
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)<sup>24</sup>, 2013, Polska,</b>  <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTO_K_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTO_K_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf</a></p>	<p><b>Leczenie zaawansowanych nowotworów (III/IV)</b>                      W przypadku zmian poza macicą w obrębie jamy brzusznej (stopień IIIA/C) wykonuje się proste wycięcie macicy z przydatkami wraz z usunięciem widocznych zmian: w obrębie sieci lub wszczepów w jamie brzusznej. W razie stwierdzenia choroby wewnątrz jamy brzusznej należy rozważyć usunięcie węzłów chłonnych miednicy i węzłów okołoaortalnych, jeśli są one powiększone. Chore te kwalifikują się do uzupełniającej CTH i RTH.                      W przypadku raka w stopniu IVA zasadne jest rozważenie wytrzewienia lub pierwotnej RTH. U chorych w stopniu IVB leczenie chirurgiczne można rozważać jedynie pod kątem paliatywnego usunięcia macicy z leczeniem systemowym i ewentualną brachyterapią.                      Leczenie uzupełniające stosuje się już od stopnia IA według FIGO, istotną rolę odgrywa CTH (paklitaksel + karboplatyna).</p> <p><b>Leczenie chorych w stadium uogólnienia lub nawrotu</b>                      Leczenie choroby pierwotnie uogólnionej lub nawrotu jest postępowaniem paliatywnym. W pierwszej kolejności należy rozważyć możliwości leczenia chirurgicznego. W przypadku nawrotu w pochwie, u chorych wcześniej nienapromienianych RTH jest postępowaniem z wyboru. U pozostałych chorych zaleca się leczenie systemowe (HTH lub CTH).                      Leczenie hormonalne powinno być stosowane wyłącznie w ramach paliatywnego postępowania u chorych z nowotworami endometrioidalnymi bez nasilonych objawów choroby.                      Najczęściej wykorzystuje się progestageny oraz tamoksyfen.                      Chemioterapia jest stosowana w leczeniu zaawansowanego raka trzonu macicy w sytuacji braku możliwości leczenia miejscowego, u pacjentek z objawami związanymi z chorobą niekwalifikujących się do HTH lub po wyczerpaniu odpowiedzi na HTH. Wykazano, że CTH 2-lekowa ma przewagę nad monoterapią. Najczęściej stosuje się skojarzenie paklitakselu z pochodną platyny lub pochodnej platyny z doksorubicyną ± cyklofosfamidem. Programy 3-lekowe z taksoidem mają porównywalną skuteczność do schematów 2-lekowych, natomiast wiążą się z większą toksycznością.                      Możliwości CTH drugiej linii są ograniczone, a korzyści z leczenia wątpliwe. U chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie można podjąć próbę wykorzystania ponownie schematu z taksoidem i pochodną platyny. Do aktywnych schematów 2-lekowych należy także topotekan z docetakselem. Opcją leczenia pozostaje również monoterapia (np. antracykliną, ifosfamidem, topotekaniem).  <i>Siła zaleceń – nie wskazano</i></p>				
<p><b>Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO)<sup>25</sup>, 2017, Polska,</b>  <a href="http://ptgo.pl/wp-content/uploads/034-044_CGO_1_2017_Sznurkowski_Zalecenia-trzon.pdf">http://ptgo.pl/wp-content/uploads/034-044_CGO_1_2017_Sznurkowski_Zalecenia-trzon.pdf</a></p>	<p><b>Leczenie</b>                      Leczenie raka błony śluzowej trzonu macicy obejmuje chirurgię, radioterapię, radiochemioterapię oraz chemioterapię.</p> <p><b>Leczenie uzupełniające</b>                      Stratyfikacja chorych do odpowiedniego leczenia adiuwantowego opiera się na cechach patologicznych tkanki rakowej (typ histopatologiczny, stopień zróżnicowania), stopniu zaawansowania nowotworu oraz w wybranych sytuacjach – wieku pacjentki.                      Szczegółowe informacje dotyczące leczenia adiuwantowego przedstawiają tabele poniżej.</p> <p><b>Stratyfikacja pacjentów do leczenia uzupełniającego (rak endometrioidalny w stopniu FIGO &gt;I)</b></p> <table border="1" data-bbox="483 1074 2038 1291"> <thead> <tr> <th data-bbox="483 1074 1014 1114">Grupa ryzyka</th> <th data-bbox="1014 1074 2038 1114">Postępowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="483 1114 1014 1291">FIGO III, rak endometrioidalny, R = 0</td> <td data-bbox="1014 1114 2038 1291"> <b>1. Zalecana jest teleradioterapia w celu:</b>                      A. Redukcji ryzyka wznów w miednicy mniejszej                      B. Wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (progression-free survival, PFS)                      C. Wydłużenia czasu przeżycia pacjentów (overall survival, OS)  <b>2. Chemioterapia jest zalecana w celu wydłużenia PFS i czasu przeżycia specyficznego dla raka (cancer-specific survival, CSS)</b> </td> </tr> </tbody> </table>	Grupa ryzyka	Postępowanie	FIGO III, rak endometrioidalny, R = 0	<b>1. Zalecana jest teleradioterapia w celu:</b> A. Redukcji ryzyka wznów w miednicy mniejszej B. Wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (progression-free survival, PFS) C. Wydłużenia czasu przeżycia pacjentów (overall survival, OS) <b>2. Chemioterapia jest zalecana w celu wydłużenia PFS i czasu przeżycia specyficznego dla raka (cancer-specific survival, CSS)</b>
Grupa ryzyka	Postępowanie				
FIGO III, rak endometrioidalny, R = 0	<b>1. Zalecana jest teleradioterapia w celu:</b> A. Redukcji ryzyka wznów w miednicy mniejszej B. Wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby (progression-free survival, PFS) C. Wydłużenia czasu przeżycia pacjentów (overall survival, OS) <b>2. Chemioterapia jest zalecana w celu wydłużenia PFS i czasu przeżycia specyficznego dla raka (cancer-specific survival, CSS)</b>				

<sup>24</sup> Kornafel J., Mądry R. i in., Nowotwory kobiecego układu płciowego, PTOK, 2013

<sup>25</sup> Sznurkowski J. J., Knapp P. i in., Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium, Curr Gynecol Oncol, 2017

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje	
		<p><b>3. Coraz więcej dowodów wskazuje na przewagę łączenia chemioterapii i teleradioterapii nad leczeniem pojedynczą metodą u pacjentów FIGO III:</b></p> <p>A. IIIA: Należy rozważyć chemioterapię i radioterapię z pól zewnętrznych (external beam radiation therapy, EBRT)</p> <p>B. IIIB: Należy rozważyć chemioterapię i EBRT</p> <p>C. IIIC1: Należy rozważyć chemioterapię i EBRT</p> <p>D. IIIC2: Należy rozważyć chemioterapię i EBRT na poszerzone pole</p>
	<p><b>Chemioterapia</b></p> <p>Schemat paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup> we wlewie 3-godzinny) z karboplatiną (wg AUC = 5–7 co 21 dni) jest obecnie najczęściej stosowanym schematem w leczeniu zaawansowanego raka trzonu macicy lub jego nawrotu.</p> <p><b>Leczenie hormonalne</b></p> <p>Może być uwzględnione w leczeniu nisko zaawansowanych raków endometrioidalnych o wysokim stopniu zróżnicowania histopatologicznego (FIGO I, G1/G2) po wykluczeniu w badaniach obrazowych naciekania mięśniówki macicy. Zaleca się stosowanie medroksyprogesteronu w dawce 200 mg/dobę lub octanu megestrolu w dawce 160 mg/dobę. Inhibitory aromatazy nie są rekomendowane ze względu na niewielką skuteczność (częstość odpowiedzi &lt;10%). Można stosować analogi gonadoliberyny (gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRH) w przypadkach przebytych zakrzepic żylnych.</p> <p><b>Leczenie nawrotów</b></p> <p>Leczenie powinno być w pełni zindywidualizowane. Postępowanie zależy od sekwencji leczenia pierwotnego. Obejmuje szerokie wycięcie nawrotu z lub bez uzupełniającego napromieniania, egzenterację oraz chemioterapię z lub bez leczenia operacyjnego.</p> <p><i>Siła zaleceń – nie wskazano</i></p>	
<p><b>Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO)</b></p> <p>w oparciu o Konferencję współtworzoną przez <b>European Society for Medical Oncology - European Society of Gynaecological Oncology - European Society Radiation Oncology (ESMO-ESGO-ESTRO), 2016, Europa,</b></p> <p><a href="http://ptgo.pl/wp-content/uploads/RakEndometrium-PodreczneAlgorytmy.pdf">http://ptgo.pl/wp-content/uploads/RakEndometrium-PodreczneAlgorytmy.pdf</a></p> <p><a href="https://www.annalsofcolony.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2935337-2">https://www.annalsofcolony.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2935337-2</a></p>	<p><b>ZAAWANSOWANY I NAWROTOWY RAK ENDOMETRIUM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zabieg operacyjny jest metodą zalecaną w leczeniu pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium wyłącznie w przypadku możliwości uzyskania optymalnej cytoredukcji (brak choroby resztkowej). W wybranych przypadkach, rekomendowane jest wykonanie operacji paliatywnej w celu złagodzenia specyficznych objawów. <i>(Jakość dowodów IV, siła zalecenia C)</i></li> <li>- U pacjentek z wysokim ryzykiem wystąpienia rozsianego procesu nowotworowego, w przypadku wznowy węzłowej lub wznowy w obrębie pochwy, należy rozważyć włączenie radiochemioterapii. <i>(Jakość dowodów IV, siła zalecenia C)</i></li> <li>- W przypadku wznowy węzłowej lub wznowy w obrębie pochwy można w wybranych przypadkach rozważyć zastosowanie leczenia systemowego lub chirurgicznego przed rozpoczęciem leczenia radioterapią. <i>(Jakość dowodów V, siła zalecenia C)</i></li> <li>- Radioterapia może być zastosowana w przypadkach nieresekcyjnych guzów pierwotnych lub takich, w przypadku których leczenie chirurgiczne nie może być zastosowane albo jest przeciwwskazane z przyczyn medycznych. <i>(Jakość dowodów IV, siła zalecenia B)</i></li> <li>- Hormonoterapia jest wskazana w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium typu endometrioidalnego <i>(Jakość dowodów III, siła zalecenia A)</i> i jest prawdopodobnie bardziej skuteczna w guzach typu endometrioidalnego o stopniu zróżnicowania G1 i G2. <i>(Jakość dowodów IV, siła zalecenia B)</i></li> <li>- Należy określić status receptorów hormonalnych przed rozpoczęciem terapii, ponieważ jest ona skuteczniejsza u pacjentek z dodatnią ekspresją receptorów PgR i ER. <i>(Jakość dowodów III, siła zalecenia B)</i></li> <li>- Zaleca się stosowanie progestagenów (MPA 200 mg lub MA 160 mg). <i>(Jakość dowodów V, siła zalecenia A)</i></li> <li>- Do innych leków hormonalnych, które należy rozważyć po zastosowaniu progestagenów, należą tamoksyfen, fulwestrant i inhibitory aromatazy. <i>(Jakość dowodów III, siła zalecenia C)</i></li> <li>- Standardem leczenia jest 6 cykli karboplatyny i paklitakselu podawanych w trzytygodniowych odstępach. Taki schemat oparty jest na doniesieniu dotyczącym wstępnych wyników badania z randomizacją wykazującego podobną skuteczność, ale mniejszą toksyczność w porównaniu do schematu z zastosowaniem paklitakselu/cisplatyny/ doksorubicyny. <i>(Jakość dowodów I, siła zalecenia A)</i></li> <li>- Standardowe postępowanie w zakresie chemioterapii drugiej linii nie zostało określone. <i>(Jakość dowodów V, siła zalecenia C)</i></li> </ul> <p><b>Kategorie jakości dowodów i siły zaleceń</b></p> <p><u>Jakość dowodów</u></p>	

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>I Dowody oparte na wynkach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych.</p> <p>II Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych.</p> <p>III Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych.</p> <p>IV Dowody oparte na wynikach retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.</p> <p>V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Siła zalecenia</u></p> <p>A Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, wysoko rekomendowane.</p> <p>B Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, rekomendowane.</p> <p>C Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jego powikłaniami (działania niepożądane, koszty, ...), stosować opcjonalnie.</p> <p>D Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania, brak rekomendacji.</p> <p>E Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na nieskuteczność lub powikłania, stosowanie przeciwwskazane.</p>
<p><b>European Society of Gynaecological Oncology - European Society Radiation Oncology - European Society of Pathology (ESGO - ESTRO - ESP), 2020, Europa,</b>  <a href="https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/31/1/12.full.pdf">https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/31/1/12.full.pdf</a></p>	<p><b>CHOROBA ZAAWANSOWANA</b>  <b>Chirurgia klinicznie jawnego stadium III i IV choroby</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- W przypadku raka endometrium w III i IV stopniu zaawansowania (w tym mięsaka rakowego) należy rozważyć chirurgiczne usunięcie guza, w tym powiększonych węzłów chłonnych, gdy możliwa jest całkowita makroskopowa resekcja przy akceptowalnym profilu chorobowości i jakości życia, po pełnej przedoperacyjnej ocenie zaawansowania i dyskusji z zespołem multidyscyplinarnym. (IV, B)</li> <li>- Pierwotną terapię systemową należy zastosować, jeśli wstępna operacja nie jest możliwa lub akceptowalna. (IV, A)</li> <li>- W przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie systemowe można rozważyć odroczonej operację. (IV, C)</li> </ul> <p><b>NAWRACAJĄCA CHOROBA</b>  <b>Leczenie systemowe w przypadku nawrotu choroby</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapia hormonalna jest preferowaną terapią systemową pierwszego rzutu u pacjentów z nowotworami o niskim stopniu złośliwości bez szybko postępującej choroby. (II, A)</li> <li>- Zaleca się stosowanie progestagenów (octan medroksyprogesteronu 200 (-300) mg i octan megestrolu 160 mg). (III, A)</li> <li>- Alternatywne możliwości terapii hormonalnej obejmują inhibitory aromatazy, tamoksyfen, fulwestrant. (III, C)</li> <li>- Standardową chemioterapią jest karboplatyna AUC 5-6 + paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni przez sześć cykli. (I, A)</li> <li>- Nie ma standardu postępowania w przypadku chemioterapii drugiego rzutu. Za najbardziej aktywne terapie uważa się dokсорubicynę i paklitaksel. (IV, C)</li> <li>- U pacjentów z długim odstępem po leczeniu platyną można rozważyć ponowne wprowadzenie platyny. (IV, C)</li> <li>- Immunoterapia oparta na przeciwciałach anti-PD1 z użyciem pembrolizumabu może być rozważona w leczeniu drugiego rzutu raków MSI/MMRd. Połączenie pembrolizumabu i wielotyrozynkinazy, lenwatinibu, można rozważyć w leczeniu drugiego rzutu raków stabilnych mikrosatelitarnie. Udział w badaniu klinicznym należy zaoferować wszystkim pacjentom z chorobą nawrotową. (V, B)</li> </ul> <p><b>Poziomy dowodów i stopnie zaleceń</b>  <u>Poziomy dowodów</u></p> <p>I Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania z grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanaliz 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>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Stopnie zaleceń</u></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 wynikowi, generalnie nie zalecane</p> <p>E Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie zalecane</p>
<p><b>European Society for Medical Oncology (ESMO)<sup>26</sup>, 2013, Europa,</b></p> <p><a href="https://www.annalsofcolony.org/article/S0923-7534(19)31567-4/fulltext">https://www.annalsofcolony.org/article/S0923-7534(19)31567-4/fulltext</a></p>	<p>Leczenie chirurgiczne w III-IV stopniu zaawansowania raka endometrium:</p> <p>Maksymalne chirurgiczne usunięcie guza jest wskazane u chorych w dobrym stanie sprawności i z guzem resekcyjnym [III, B]. W przypadku odległych przerzutów można rozważyć paliatywne leczenie chirurgiczne u pacjentek z dobrym stanem sprawności. Jeśli zabieg chirurgiczny nie jest możliwy z powodu przeciwwskazań medycznych lub z powodu nieresekwalnej/nieresekcyjnej choroby, teleradioterapia z lub bez brachyterapii jest odpowiednia w indywidualnych przypadkach [IV, B].</p> <p><i>Maximal surgical debulking is indicated in patients with a good performance status and resectable tumour [III, B]. For distant metastatic disease, palliative surgery could be considered in patients with a good performance status. When surgery is not feasible due to medical contraindications (5%–10% of patients), or because of irresectable disease, external radiation therapy with or without intracavitary brachytherapy to the uterus and vagina is suitable for individual clinical use [IV, B].</i></p> <p><b>Leczenie uzupełniające:</b></p> <p>- Chemioterapia związkami platyny może być rozważana w stadium I G3 z niekorzystnymi czynnikami ryzyka (np. wiek pacjenta, zajęcie przestrzeni limfatycznej, duża objętość guza) oraz u pacjentów w stadium II–III [II, B].</p> <p><b>Nawrót lokoregionalny:</b></p> <p>- Standardowym leczeniem nawrotów w pochwie jest radioterapia (wiązka zewnętrzna plus brachyterapia pochwy). W przypadku nawrotu w miednicy środkowej leczeniem z wyboru jest chirurgia lub radioterapia, natomiast w przypadku nawrotów w miednicy regionalnej – radioterapia, w miarę możliwości skojarzona z chemioterapią.</p> <p><b>Zaawansowana choroba:</b></p> <p>- Nie ma porozumienia co do standardowego leczenia kobiet z zaawansowanym rakiem endometrium. Zazwyczaj stosuje się połączenie chirurgii, radioterapii i/lub chemioterapii.</p> <p><b>Leczenie choroby przerzutowej i nawrotu choroby:</b></p> <p>- Leczenie systemowe choroby przerzutowej i nawrotowej może polegać na terapii hormonalnej lub chemioterapii. Terapia hormonalna jest zalecana tylko w przypadku histologii endometrioidalnej i polega głównie na stosowaniu środków progestagennych; stosuje się również tamoksyfen i inhibitory aromatazy. Najczęściej stosowanymi cytostatykami są związki platyny, antracykliny i taksany, zarówno pojedynczo, jak i w skojarzeniu.</p> <p>- Rak endometrium nawracający po pierwszej linii chemioterapii jest w dużej mierze chorobą chemooporną, najwyższy odsetek odpowiedzi zaobserwowani po paklitakselu (&gt;20%).</p>
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>27</sup>, 2022 (opracowane: listopad 2021), USA,</b></p> <p><a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf</a></p>	<p><b>Rekomendacje kat. 2A, chyba że inaczej wskazano</b></p> <p>1. Wznowa lokoregionalna i brak przerzutów odległych w badaniach radiologicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak wcześniejszej RT w miejscu wznowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EBRT +- brachyterapia +- <u>leczenie systemowe</u> lub</li> <li>○ eksploracja chirurgiczna + resekcja +- IORT (kat. 3 dla IORT) → <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ choroba ograniczona do pochwy lub tkanek miękkich okółopochwowych: EBRT +- brachyterapia +- <u>leczenie systemowe</u></li> <li>▪ choroba lokoregionalna: <ul style="list-style-type: none"> <li>• węzły chłonne miednicy: EBRT +- <u>leczenie systemowe</u></li> <li>• węzły chłonne paraaortalne lub biodrowe wspólne: EBRT +- <u>leczenie systemowe</u></li> <li>• górnej części brzucha/otrzewnej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mikroskopowa choroba resztkowa: <u>leczenie systemowe</u> +- EBRT</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

<sup>26</sup> Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi33-vi38.

<sup>27</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Uterine Neoplasms Version 1.2022 – November 4, 2021

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ogniska w górnej części jamy brzusznej → jak w przerzutach rozsianych</li> <li>• Wcześniejsza RT w miejscu wznowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wcześniejsza tylko brachyterapia → jak w przypadku braku RT w miejscu wznowy <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsza EBRT: eksploracja chirurgiczna + resekcja +- IORT (kat. 3 dla IORT) i/lub <u>leczenie systemowe</u> +- paliatywna EBRT lub brachyterapia +- <u>leczenie systemowe</u></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>2. Przerzuty izolowane: do rozważania resekcja i/lub EBRT lub terapia ablacyjna, <u>do rozważenia leczenie systemowe (kat 2B)</u> → nie poddające się leczeniu lub dalsza wznowa: leczenie jak w przerzutach rozsianych;</li> <li>3. Przerzuty rozsiane: <u>leczenie systemowe</u> +- paliatywna EBRT → w przypadku progresji – BSC</li> </ul> <p><u>Terapia systemowa (wznowa lub choroba przerzutowa)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia systemowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ schematy preferowane: karboplatyna/paklitaksel (kat. 1 dla mięsakoraka), karboplatyna/paklitaksel/trastuzumab (dla stadium III/IV lub wznowy HER2-pozytywnego raka surowiczego),</li> <li>○ pozostałe rekomendowane schematy: karboplatyna/docetaksel, cisplatyna/dokсорubicyna, cisplatyna/dokсорubicyna/paklitaksel, karboplatyna/paklitaksel/bewacyzumab, cisplatyna, karboplatyna, dokсорubicyna, liposomalna dokсорubicyna, paklitaksel, paklitaksel w kompleksie z albuminą, topotekan, bewacyzumab, tamsirolimus, docetaksel (kat 2B), ifosfamid (mięsakorak), ifosfamid/paklitaksel (mięsakorak), cisplatyna/ifosfamid (mięsakorak);</li> </ul> </li> <li>• terapia ukierunkowana biomarkerami – druga linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ schematy preferowane: lenwatyn b/pembrolizumab (kat. 1) dla guzów bez niestabilności satelitarnej (non MSI-H)/bez zaburzeń mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (non dMMR), <u>pembrolizumab dla guzów z wysokim obciążeniem mutacjami (TMB-H) lub z niestabilnością satelitarną (MSI-H)/z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR)</u></li> <li>○ pozostałe rekomendowane schematy: <u>niwolumab dla guzów dMMR/MSI-H, dostarlimab-gxly dla guzów dMMR/MSI-H</u>, larotrekty nib lub entrekty nib dla guzów z fuzją NTRK (kat. 2B), <u>awelumab dla guzów dMMR/MSI-H</u>, kabozantynib;</li> </ul> </li> <li>• terapia hormonalna: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ schematy preferowane: octan medroksyprogesteronu/tamoksifen (naprzemiennie), octan megestrolu/tamoksifen (naprzemiennie), czynniki progestacyjne (octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu, wkładka domaciczna z lewonorgestrellem (w wybranych przypadkach w celu oszczędzenia płodności), inhibitory aromatazy, tamoksifen, fulwestrant.</li> </ul> </li> </ul> <p>pozostałe rekomendowane schematy: ewerolimus/letrozol (histologiczna endometrioza).</p>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie wytycznych podanych w ww. tabeli.

#### Podsumowanie:

Dostarlimab jest rekomendowany jako dodatkowy schemat leczenia guzów MSI-H/ dMMR przez NCCN. Preferowanym schematem leczenia dla populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym wg tych wytycznych, a także wytycznych ESGO-ESTRO-ESP, jest pembrolizumab, nierefundowany obecnie w Polsce.

Pozostałe wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii, ze względu na fakt, że zostały opracowane wcześniej niż miała miejsce rejestracja produktu leczniczego Jemperli przez EMA.

### 3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Jemperli oraz substancja czynna dostarlimab nie były przedmiotem oceny Agencji. Dotychczasowe opracowania dotyczące leczenia raka trzonu macicy związane są z usunięciem świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, dla substancji pazopanib (raport z 2014 r.)

### 3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego. Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia<sup>28</sup>.

#### 3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
  - paklitaksel (*paclitaxel*)
  - doksorubicyna (*doxorubicin*)
  - liposomalna doksorubicyna (*liposomal doxorubicin*)
  - oksaliplatyna (*oxaliplatin*)
  - docetaksel (*docetaxel*)
  - topotekan (*topotecan*)
  - bewacyzumab (*bevacizumab*)
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych NCCN<sup>29</sup>: w przypadku guzów z niestabilnością satelitarną (MSI-H)/z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR):
  - pembrolizumab (pembrolizumab)
  - niwolumab (nivolumab)
  - dostarlimab-gxly (dostarlimab-gxly)
  - awelumab (avelumab);

a także:

- paklitaksel (*paclitaxel*)
- paklitaksel w kompleksie z albuminą (albumin-bound paclitaxel)
- trastuzumab (trastuzumab)
- docetaksel (docetaxel)
- doksorubicyna (doxorubicin)
- liposomalna doksorubicyna (liposomal doxorubicin)
- bewacyzumab (bevacizumab)
- topotekan (topotecan)
- temsirolimus (temsirolimus)
- ifosfamid (ifosfamide)
- lenwatinib (lenvatinib)
- kabozantynib (cabozantinib)
- karboplatyna (carboplatin)
- cisplatyna (cisplatin)
- octan medroksyprogesteronu (medroxyprogesterone acetate)
- octan megestrolu (megestrol acetate)
- tamoksifen (tamoxifen)
- lewonorgestrel (levonogestrel)
- inhibitory aromatazy (aromatase inhibitors)
- fluwestrant (fulvestrant)

<sup>28</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [data dostępu: 10.01.2022 r.]

<sup>29</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Uterine Neoplasms Version 1.2022 – November 4, 2021 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)



- everolimus (everolimus)
- letrozol (letrozole)
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: brak.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań klinicznych innych niż badanie rejestracyjne.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r.<sup>30</sup> we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:
  - Medroxyprogesteronum – Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy
  - Megestrolu acetas – Nowotwory złośliwe
  - Tamoxifenum – Nowotwory złośliwe
- w ramach programu lekowego: brak
- w ramach chemioterapii:
  - Paclitaxelum – C.47
  - Doxorubicinum – C.20
  - Doxorubicini hydrochloridum - C.20
  - Ifosfamidum – C.31
  - Tamoxifenum – C.52
  - Carboplatinum – C.6
  - Cisplatinum – C.11

Wg Obwieszczenia<sup>31</sup> we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:
  - Goserelinum - Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy;
  - Medroxyprogesteronum - Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy.
- w ramach chemioterapii:
  - Cyklofosfamidum – C.13
  - Dacarbazinum – C.16
  - Doxorubicinum – C.20
  - Epirubicinum – C.23
  - Etoposidum – C.24
  - Fluorouracilum – C.26
  - Gemcytabinum (w przypadku: mięsaka gładkokomórkowego) – C.28
  - Ifosfamidum – C.31
  - Paclitaxelum – C.47
  - Tamoxifenum – C.52
  - Vincristinum – C.61
  - Vinorelbinum – C.63
  - Carboplatinum – C.6
  - Cisplatinum – C.11

### 3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Pembrolizumab w wytycznych NCCN wskazywany jest jako główny komparator do ocenianej technologii. Wg Obwieszczenia substancja ta jest refundowana tylko w ramach programów lekowych B.6 (Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)) i B.59 (Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)).

<sup>30</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [data dostępu: 10.01.2022 r.]

<sup>31</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [data dostępu: 10.01.2022 r.]



---

Preferowanym schematem leczenia dla populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym wg tych wytycznych, a także wytycznych ESGO-ESTRO-ESP, jest pembrolizumab, nierefundowany w Polsce.

Pozostałe wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii.

Do refundowanych leków mogących stanowić opcję w leczeniu raka endometrium należą tamoksifen, octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu, a także cytostatyki doksorubicyna, paklitaksel, ifosfamid, karboplatyna i cisplatyna stosowane w różnych schematach.

### **3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej**

Rak endometrium jest obserwowany głównie u kobiet po menopauzie, ze szczytem zachorowań w szóstej lub siódmej dekadzie życia. 5-letnie wskaźniki przeżyć wynoszą ok. 78%. Większość przypadków rozpoznaje się we wczesnym stadium jednak nawroty obserwuje się w 10-15% przypadków, a do 80-90% nawrotów dochodzi w ciągu 3 lat. Rokowanie jest zależne od stadium rozpoznania i histologii guza – gorsze dotyczy zaawansowanych stadiów i histologie innych niż endometrioidalne. Dane literaturowe wskazują, że guzy dMMR/MSI-H wykrywane są częściej w zaawansowanym stadium, z zajęciem przestrzeni limfatyczno-naczyniowej, jednak dane dotyczące rokowania są niejednoznaczne.

W 2018 roku w Polsce zarejestrowano 6 059 nowych przypadków raka trzonu macicy oraz 1 781 zgonów z tego powodu. Największy odsetek zarejestrowanych przypadków odnotowano w grupie kobiet między 60. a 69 r.ż. – 38%, natomiast zgony najczęściej były obserwowane w grupie powyżej 80 r.ż. – 36%.

Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z rakiem macicy wynosi 90,10 na 100 tys. (174,70 na 100 tys. kobiet), a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) z rakiem macicy: 100,00 na 100 tys. (193,90 na 100 tys. kobiet).

Polskie wytyczne, podobnie jak wytyczne ESMO 2013, nie odnoszą się do ocenianej technologii, ze względu na fakt, że zostały opracowane wcześniej niż miała miejsce rejestracja produktu leczniczego Jemperli. Dostarlimab jest rekomendowany jako dodatkowy schemat leczenia guzów MSI-H/dMMR w wytycznych NCCN. Preferowanym schematem leczenia dla populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym wg tych wytycznych, a także wytycznych ESGO-ESTRO-ESP, jest pembrolizumab, nierefundowany w Polsce.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., do leków mogących stanowić opcję w leczeniu raka endometrium należą tamoksifen, octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu, a także doksorubicyna, paklitaksel, ifosfamid, karboplatyna i cisplatyna stosowane w różnych schematach chemioterapii.

### 3.6. Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 27.01.2022 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Białko programowanej śmierci-1 (PD-1), Ligandy białka programowanej śmierci 1 i 2” (ang. *Programmed death-1 receptor (PD-1) / Programmed death ligands (PD-L1 and PD-L2)*). Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem jest rak endometrium.

**Tabela 8. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu rak endometrium z celem terapeutycznym anty PD-1**

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	(Planowana) data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje
Bavencio	awelumab	Merck KGaA (MKKGY)	Rak endometrium	przeciwciało monoklonalne	II	14% (3% powyżej średniej)	N/A	dożylna	
Envafoлимab	envafoлимab	TRACON Pharmaceuticals Inc. (TCO)	Rak endometrium	przeciwciało monoklonalne	Development Outside U.S.	N/A	N/A	podskórnica	Planowana data zakończenia 31.01.2022
Jemperli	dostarlimab-gxly	GlaxoSmithKline plc (GSK)	Rak endometrium	przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzony	100% (taka jak średnia)	04/2021	dożylna	Planowana data zakończenia 30.06.2022
Keytruda	pembrolizumab	Merck & Co., Inc. (MRK)	Rak endometrium	przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzony	100% (taka jak średnia)	09/2019	dożylna	Planowana data zakończenia 28.03.2022
Retifanlimab	retifanlimab	Incyte Corporation (INCY)	Rak endometrium	przeciwciało monoklonalne	I	11% (taka jak średnia)	N/A	dożylna	

## 4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1. Szacowanie wielkości populacji

#### 4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z danymi KRN, w 2018 r. zarejestrowano 6 059 przypadków raka trzonu macicy (C54). Liczba nowych przypadków w latach 2014-2018 pozostawała na zbliżonym poziomie.<sup>32</sup>

EPAR, w ślad za badaniem Byron i współpr. (2012), wskazuje, że częstość występowania dMMR/MSI-H wynosi 34%. Przegląd literatury przeprowadzony przez Lorenzi i współpr. (2019) wskazuje, że fenotyp MSI-H stwierdza się średnio w 26% (95%CI 22-28%), natomiast defekty w genach MMR - średnio w 25% (95% CI 23-29%) przypadków raka endometrium. Dane dotyczące statusu MMR/MSI w przypadku przerzutów są ograniczone, natomiast odsetek dMMR/MSI-H w stadium III lub IV FIGO wynosi od 6% do 17%. Analizy Kandoth i współpr. (2013) wskazują, że odsetek MSI wynosi ok. 40%, jednak uwzględnia on wszystkie stadia zaawansowania. Ponieważ defekty MMR prowadzą do MSI-H, uwzględniono, że jest to wspólna część zbioru, co potwierdzają dane zawarte w EPAR oraz literaturowe.<sup>33,34,35,36</sup>

Wg danych literaturowych odsetek pacjentek z rakiem endometrium w stadium III i IV, wolnych od choroby po 5 latach od zastosowania terapii systemowej opartej na platynie, wynosi 58%. Odsetek pacjentek, u których wystąpiła progresja choroby wynosi w okresie 5 lat 42%.<sup>37</sup>

Bazując na powyższych danych założono, że liczba nowych przypadków raka endometrium pozostanie na stałym poziomie, a nawrotowy lub zaawansowany rak endometrium dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę, będzie średnio występował w 25% przypadków, czyli u ok. 640 pacjentek rocznie. Dolną granicę oszacowano uwzględniając odsetek 6% - wynosi ona ok. 150 przypadków rocznie, natomiast górną z uwzględnieniem odsetka 34% - ok. 866 pacjentek rocznie.

**Tabela 9. Szacowanie zapadalności na raka endometrium dMMR/MSI-H kwalifikujących się do leczenia**

Odsetek dMMR/MSI-H		średnia (95%CI)		
wg EPAR (w stadium III/IV FIGO)	dMMR/MSI-H	0,06-0,17		
wg Lorenzi 2019	MSI-H, średnia (95%CI)	0,26 (0,23-0,29)		
	dMMR, średnia (95%CI)	0,25 (0,22-0,28)		
wg Byron 2012	dMMR/MSI-H	0,34		
oszacowanie populacji		dolna granica	średnia	górna granica
Przypadki raka macicy wg KRN 2018		6059		
przyjęty odsetek pacjentek MSI-H/dMMR		0,06	0,25	0,34
odsetek pacjentek, dla których nieskuteczna jest terapia oparta na platynie		0,42		
<b>populacja rocznie</b>		<b>153</b>	<b>637</b>	<b>866</b>

źródło: opracowanie własne na podstawie:

EPAR

Lorenzi M. i współpr., Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review, Hindawi Journal of Oncology, Volume 2020.

Matei D. i współpr., Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer, N Engl J Med 2019; 380:2317-2326

Byron S.A. i współpr., FGFR2 Point Mutations in 466 Endometrioid Endometrial Tumors: Relationship with MSI, KRAS, PIK3CA, CTNNB1 Mutations and Clinicopathological Features, PLoS One 2012;7(2):e30801

<sup>32</sup> Rejestr KRN, <http://onkologia.org.pl/>, dostęp: 10.12.2021

<sup>33</sup> Green A.K. i współpr., A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer, 2020 ASCO EDUCATIONAL BOOK, Vol. 40

<sup>34</sup> Lorenzi M. i współpr., Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review, Hindawi Journal of Oncology, Volume 2020.

<sup>35</sup> Byron S.A. i współpr., FGFR2 Point Mutations in 466 Endometrioid Endometrial Tumors: Relationship with MSI, KRAS, PIK3CA, CTNNB1 Mutations and Clinicopathological Features, PLoS One, 2012;7(2):e30801

<sup>36</sup> Kandoth C. i współpr., Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma, Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2013 May 2;497(7447):67-73

<sup>37</sup> Matei D. i współpr., Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer, N Engl J Med 2019; 380:2317-2326

---

#### 4.1.2. Wyniki oszacowań

Na podstawie danych z badania rejestracyjnego (rozdz. 7.1.) wyliczono z wykorzystaniem rozkładu Weibulla wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 9,12 miesiąca którą następnie przyjęto jako średni czas leczenia w oszacowaniach liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach. W poniższych oszacowaniach założono, że terapii będą wymagać wszyscy pacjenci.

Nowe przypadki rocznie (na koniec roku): 637 (zakres 153-866)

Szacowana docelowa populacja rocznie w okresie stabilnym (osobolata): 478 (zakres 115 – 650)

Szacowana populacja w pierwszym roku (osobolata): 239 (zakres 58 – 325)

Szacowana populacja w drugim roku (osobolata): 478 (zakres 115 – 650)

#### 4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Na podstawie liczby kobiet, u których wg KRN w 2018 r. stwierdzono raka trzonu macicy, a także danych literaturowych, oszacowano średnią wielkość populacji na ok. 640 osób rocznie. Terapia dostarlimabem jest prowadzona do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Wyliczoną średnią wartość PFS wynoszącą 9,12 miesiąca przyjęto jako czas leczenia na potrzeby oszacowania liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach. Z uwagi na przyjęty okres leczenia liczba pacjentów wymagających leczenia stabilizuje się w drugim roku.

Powyższe oszacowania obarczone są niepewnością wynikającą nieuwzględnienia stopnia zaawansowania choroby, wcześniejszych etapów leczenia, a także rozbieżności dotyczących częstości występowania dMMR/MSI-H w docelowej populacji. Ograniczeniem oszacowań jest także założenie, że terapia ocenianą technologią będzie stosowana u wszystkich pacjentek.

## 5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa dostarlimabu we wskazaniu nawrotowy lub zaawansowany rak endometrium z dMMR)/MSI-H, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 13.01.2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 3 (Strategie wyszukiwania). Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie.

Tabela 10. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjentki z rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i> , dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability-high</i> , MSI-H).	populacja inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	dostarlimab	inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparator	nie ograniczono	
Punkt końcowy	nie ograniczono	
Rodzaj badań	nie ograniczono	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, prace przeglądowe, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

### 5.2. Opis badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 42 publikacje spełniające kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełniają 4 publikacje. Opracowania te opisują wyniki badania klinicznego, będącego badaniem rejestracyjnym ocenianej technologii. Wyniki badania rejestracyjnego przedstawiono w Tabeli 13, na podstawie EMA Assessment report, który zawiera wyniki pochodzące z najpóźniejszej dostępnej daty odcięcia danych.

Diagram selekcji badań przedstawiono w załączniku 2

Tabela 11. Charakterystyka badania rejestracyjnego GARNET (DCO – 01.03.2020 r.)

Badanie		
Nazwa badania	<b>A phase 1 dose escalation and cohort expansion study of dostarlimab, an anti-pd-1 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumours - Part 2B, endometrial cancer (cohort A1) (GARNET)</b>	
Ocena siły interwencji - typ badania	faza I, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	<i>Brak</i>
	Okres obserwacji	mediana 16,3 miesiąca
	Okres leczenia	mediana 26 tygodni
	Liczba pacjentów	108
<b>Punkty końcowe zastępcze / surogaty</b>		
Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR, ang. <i>objective response rate</i> ), zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź całkowitą (BOR, best overall response) odpowiedź całkowitą (CR, ang. <i>complete response</i> ) lub odpowiedź częściową (PR, ang. <i>partial response</i> ), na podstawie niezależnej centralnej analizy radiologicznej przeprowadzonej w warunkach zaslepienia (ang. <i>blinded independent central radiologists review</i> , BICR) według kryteriów oceny odpowiedzi ze strony guzów łitych (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i> , RECIST) w wersji 1.1. - <b>pierwszorzędowy</b>		

Czas trwania odpowiedzi ( <b>DOR</b> , duration of response), zdefiniowany jako czas od pierwszego udokumentowania pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR), zgodnie z RECIST v1.1, do czasu pierwszego udokumentowania farmakodynamiki, na podstawie niezależnej centralnej analizy radiologicznej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. blinded independent central radiologists review, BICR) według kryteriów oceny odpowiedzi ze strony guzów litych (ang. response evaluation criteria in solid tumours, RECIST) w wersji 1.1, lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny - <b>pierwszorzędowy</b>	
Wskaźnik kontroli choroby ( <b>DCR</b> , ang. disease control rate) zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź całkowitą (BOR, ang. best overall response) potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR, ang. complete response), odpowiedzi częściowej (PR, partial response) lub choroby stabilnej (SD, ang. stable disease), zgodnie z oceną RECIST v1.1. - <b>drugorzędowy</b>	
Przeżycie bez progresji choroby ( <b>PFS</b> ), definiowane jako czas od daty podania pierwszej dawki do wcześniejszej daty oceny progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny przy braku progresji na podstawie czasu pierwszego udokumentowania postępującej choroby (PD, progressive disease) na RECIST v1.1 na podstawie zaślepionego niezależnego przeglądu centralnego (BICR) - <b>drugorzędowy</b>	
<b>Przeżycie</b>	
Przeżycie całkowite ( <b>OS</b> ), definiowane jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - <b>drugorzędowy</b>	
<b>Ograniczenia badania</b>	
Opis ograniczeń	Badanie I fazy bez grupy kontrolnej
<b>Dodatkowe informacje dot.</b>	
Komentarz	<p>1. GARNET jest badaniem wielośrodkowym, niekontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby w ki ku równoległych kohortach. Uwzględniono kohorty z poszerzoną oceną leku u pacjentów z nawrotowymi lub zaawansowanymi guzami litymi, u których dostępne były ograniczone możliwości leczenia. Do kohorty A1 włączono pacjentki z rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.</p> <p>2. Pacjentki otrzymywały dostarlimab w dawce 500 mg co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni. Leczenie kontynuowano do chwili wystąpienia niedającej się zaakceptować toksyczności lub progresji choroby przez okres do 2 lat.</p> <p>3. Analiza bezpieczeństwa dla kohorty A1, która została zdefiniowana jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali dowolną ilość badanego leku niezależnie od czasu obserwacji i objęła 129 pacjentów. Podstawowy zestaw analizy skuteczności dla kohorty A1 został zdefiniowany jako wszyscy uczestnicy zestawu analizy bezpieczeństwa z mierzalną chorobą na początku badania, którzy mieli możliwość przez co najmniej 24 tygodnie oceny guza w czasie analizy; w tym pacjentów, którzy przerwali leczenie przedwcześnie z powodu działań niepożądanych lub progresji choroby (uznanych za osoby niereagujące na leczenie). Grupa ta obejmowała 108 osób: 106 osób z rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR EC) według IHC i 2 pacjentów z rakiem endometrium z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H EC) według NGS, ale nieznanym statusem MMR. Powody, dla których uczestnicy zostali wykluczeni z populacji w analizie skuteczności: uczestnicy zostali zrekrutowani po 15 września 2019 r. (57,1%) i pacjenci nie mieli mierzalnej choroby na początku badania według BICR (42,9%).</p> <p>4. W chwili postawienia rozpoznania 18,5% pacjentek (n=108) z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H miało IV stopień zaawansowania klinicznego choroby wg Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (ang. International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO). W chwili przystąpienia do badania (najnowszy stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO) 65,7% pacjentek miało IV stopień zaawansowania wg FIGO. Mediana liczby wcześniejszych zastosowanych linii leczenia z powodu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium wynosiła jeden i wszystkie pacjentki leczono wg schematu zawierającego platynę. Trzydzieści sześć procent pacjentek otrzymało wcześniej dwie lub więcej linii leczenia. Mediana wieku wynosiła 64 lata (50,0% w wieku 65 lat lub starszych).</p>

### 5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 12. Informacje o trwających badaniach klinicznych dotyczących dostarlimabu u pacjentek z rakiem z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Tak	A Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of TSR-042, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Patients With Advanced Solid Tumors (GARNET)	1	w trakcie rekrutacji	2./ kolejna	07.03.2016	Szacunkowa data międzyokresowa:	Szacunkowa data zakończenia badania:	Szacowana liczba uczestn ków: 740	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T02715284">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T02715284</a>	01.10.2020
Nie	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY)	3	w trakcie rekrutacji	1./ 2.	18.07.2019	Szacunkowa data międzyokresowa: 29.07.2022	Szacunkowa data zakończenia badania: 30.11.2026	Szacowana liczba uczestn ków: 740	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T03981796">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T03981796</a>	–
Nie	A Multicentric Randomized Phase II/III Evaluating TSR-042 (Anti-PD-1 mAb) in Combination With Nirapar b (Parpi) Versus Nirapar b Alone Compared to Chemotherapy in the Treatment of Metastatic or Recurrent Endometrial or Ovarian Carcinosarcoma After at Least One Line of Chemotherapy (ROCSAN)	2/3	w trakcie rekrutacji	2./ kolejna	15.07.2020	Szacunkowa data międzyokresowa: 12.2024	Szacunkowa data zakończenia badania: czerwiec 2025	Szacowana liczba uczestn ków: 196	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T03651206">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T03651206</a>	–
Nie	A Phase II, Open Label Study of the Poly(ADP-ribose) Polymerase Inh bitor Niraparib in Monotherapy or in Combination With Anti-PD1 Inh bitor TSR-042 in Recurrent Endometrial Cancer	2	aktywne, nie rekrutuje	2./ kolejna	06.11.2017	05.01.2021	Szacunkowa data zakończenia badania: 12.2023	Szacowana liczba uczestn ków: 51	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03016338">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03016338</a>	–

#### Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających substancję czynną dostarlimab we wskazaniu nawrotowy lub zaawansowany rak endometrium w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnalezione zostały 4 badania, w tym badanie rejestracyjne GARNET. Dla pozostałych badań, wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Trwające badania GARNET i RUBY są prowadzone m.in. w Polsce.



## 5.4. Ocena jakości badań

### 5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania rejestracyjnego.

Tabela 13. Ocena jakości badania rejestracyjnego na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych

Pytanie	
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy badanie było prospektywne?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Tak
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak
<b>Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>8/8</b>

Źródło: Opracowanie własne.

Jakość badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 8/8 pkt.

### 5.4.2. Opis komparatora

Brak komparatora w badaniu rejestracyjnym.

### 5.4.3. Opis punktów końcowych

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
  - Przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – punkt drugorzędowy.
- Jakości życia - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogатовych punktów końcowych (wybrane):
  - Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*), zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź całkowitą (BOR, *best overall response*), wskaźnik odpowiedzi całkowitej (CR, *complete response*) lub odpowiedzi częściowej (PR, *partial response*), na podstawie niezależnej centralnej analizy radiologicznej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. *blinded independent central radiologists review*, BICR) według kryteriów oceny odpowiedzi ze strony guzów litych (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST) w wersji 1.1. – punkt pierwszorzędowy,
  - Czas trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*), zdefiniowany jako czas od pierwszego udokumentowania pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR), zgodnie z RECIST v1.1, do czasu pierwszego udokumentowania farmakodynamiki, na podstawie niezależnej centralnej analizy radiologicznej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. *blinded independent central radiologists review*, BICR) według kryteriów oceny odpowiedzi ze strony guzów litych (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST) w wersji 1.1, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – punkt pierwszorzędowy,

- 
- Wskaźnik kontroli choroby (DCR, *disease control rate*) zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź całkowitą (BOR, *best overall response*) potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR, *complete response*), odpowiedzi częściowej (PR, *partial response*) lub choroby stabilnej (SD, *stable disease*), zgodnie z oceną RECIST v1.1. – punkt drugorzędowy,
  - Przeżycie bez progresji choroby (PFS), definiowane jako czas od daty podania pierwszej dawki do wcześniejszej daty oceny progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny przy braku progresji na podstawie czasu pierwszego udokumentowania postępującej choroby (PD, *progressive disease*) na RECIST v1.1 na podstawie zaślepionego niezależnego przeglądu centralnego (BICR) – punkt drugorzędowy.

#### 5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy

#### 5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne, bez grupy kontrolnej, I fazy,
- Badanie prowadzone metodą otwartej próby.
- Mała liczebność grupy badanej (N = 108),
- Krótki okres obserwacji.

#### 5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Badanie rejestracyjne jest badaniem jednoramiennym – brak komparatora.

### 5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne dla produktu Jemperli w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)/ wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Badanie rejestracyjne było badaniem jednoramiennym, fazy I, wieloośrodkowym, typu otwartego.

Jakość badania oceniono na 8/8 pkt na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), wskaźnika kontroli choroby (DCR), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

Do ograniczeń w badaniu rejestracyjnym GARNET należą przede wszystkim: krótki okres obserwacji, brak grupy kontrolnej oraz brak porównania z aktywnym komparatorem. Brak grupy porównawczej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz uniemożliwiają przeprowadzenie analizy farmakoekonomicznej.

## 6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Tabela 14. Wyniki badania rejestracyjnego GARNET (DCO – 01.03.2020 r.)

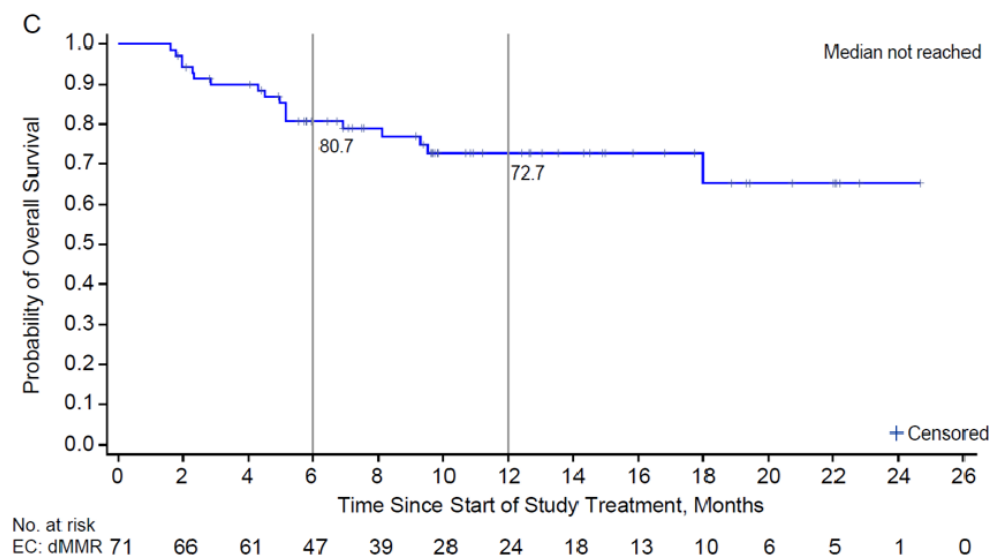
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych ( <b>ORR</b> , ang. <i>objective response rate</i> ), zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź całkowitą (BOR, <i>best overall response</i> ) odpowiedź całkowitą (CR, ang. <i>complete response</i> ) lub odpowiedź częściową (PR, ang. <i>partial response</i> ), na podstawie niezależnej centralnej analizy radiologicznej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. <i>blinded independent central radiologists review</i> , BICR) według kryteriów oceny odpowiedzi ze strony guzów litych (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i> , RECIST) w wersji 1.1.	
	<b>Pierwszorzędowy</b>	
	Parametr statystyczny inny 1	n (%)
	Wartość	47 (43,5%)
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	34,0
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	53,4
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	Odsetek odpowiedzi całkowitych n (%): 11 (10,2 %) Odsetek odpowiedzi częściowych n (%): 36 (33,3%)
	Punkt końcowy 2	Czas trwania odpowiedzi ( <b>DOR</b> , <i>duration of response</i> ), zdefiniowany jako czas od pierwszego udokumentowania pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR), zgodnie z RECIST v1.1, do czasu pierwszego udokumentowania farmakodynamiki, na podstawie niezależnej centralnej analizy radiologicznej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. <i>blinded independent central radiologists review</i> , BICR) według kryteriów oceny odpowiedzi ze strony guzów litych (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumours</i> , RECIST) w wersji 1.1, lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny
		<b>Pierwszorzędowy</b>
		Parametr statystyczny 1
Wartość		Nie osiągnięto
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica		2,6
Przedział ufności (95%CI) - górna granica		28,1+
Wartość p		
Wartość w ramieniu interwencji		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis		W momencie zakończenia zbierania danych (1 marca 2020 r.) mediana DOR nie została osiągnięta, a u 78,3% pacjentek z odpowiedzią na leczenie odpowiedź ta utrzymywała się przez 6 miesięcy lub dłużej (DOR ≥6 miesięcy). Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 6 i 12 miesięcy u pacjentów z dMMR/MSI-H EC oszacowano odpowiednio na 97,9% i 90,9%.
Punkt końcowy 3		Wskaźnik kontroli choroby ( <b>DCR</b> , ang. <i>disease control rate</i> ) zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź całkowitą (BOR, ang. <i>best overall response</i> ) potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR, ang. <i>complete response</i> ), odpowiedzi częściowej (PR, <i>partial response</i> ) lub choroby stabilnej (SD, ang. <i>stable disease</i> ), zgodnie z oceną RECIST v1.1.
		<b>Drugorzędowy</b>
		Parametr statystyczny 1
	Wartość	55.6%
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	45.7
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	65.1
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:

		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	
Punkt końcowy 4	Przeżycie bez progresji choroby ( <b>PFS</b> ), definiowane jako czas od daty podania pierwszej dawki do wcześniejszej daty oceny progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny przy braku progresji na podstawie czasu pierwszego udokumentowania postępującej choroby (PD, progressive disease) na RECIST v1.1 na podstawie zaślepionego niezależnego przeglądu centralnego (BICR).	
	<b>Drugorzędowy</b>	
	Parametr statystyczny 1	Mediana PFS
	Wartość	5,5 miesiąca
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	3,2
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	NR
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	Prawdopodobieństwo braku postępu choroby w miesiącu 6, miesiącu 9 i miesiącu 12 oszacowano na odpowiednio 48,6%, 47,5% i 47,5%.
<b>Przeżycie</b>		
Punkt końcowy 1	Przeżycie całkowite ( <b>OS</b> ), definiowane jako czas od daty podania pierwszej dawki badanego leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	
	<b>Drugorzędowy</b>	
	Parametr statystyczny inny 1	Mediana OS
	Wartość	Mediana OS nie została osiągnięta
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	17,1
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	NE
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	Prawdopodobieństwo przeżycia w 6, 9 i 12 miesiącu oszacowano na odpowiednio 81,3%, 75,5% i 69,2%.

## Analiza przeżycia

**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** przedstawia wykres Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego dla aty odcięcia danych 9 sierpnia 2019 r. Mediana czasu obserwacji wynosiła 11,2 miesiąca. Analiza dotyczyła 71 pacjentek, które miały co najmniej 1 mierzalną zmianę na początku badania i pozostawały w obserwacji co najmniej 6 miesięcy. Mediana wieku wyniosła 64,0 lata (zakres 38-80). Wszystkie pacjentki otrzymały wcześniej co najmniej 1 terapię przeciwnowotworową, 90,1% przeszło operację przeciwnowotworową, 78,9% było leczonych radioterapią, a połowa pacjentek była wcześniej leczona z powodu przerzutów. Mediana OS nie została osiągnięta.<sup>38</sup>

<sup>38</sup> EMA, Assessment report Jemperli



**Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia – data odcięcia 09.08.2019 r.**

Źródło: Supplementary Online Content. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. JAMA Oncol. Published online October 1, 2020.,

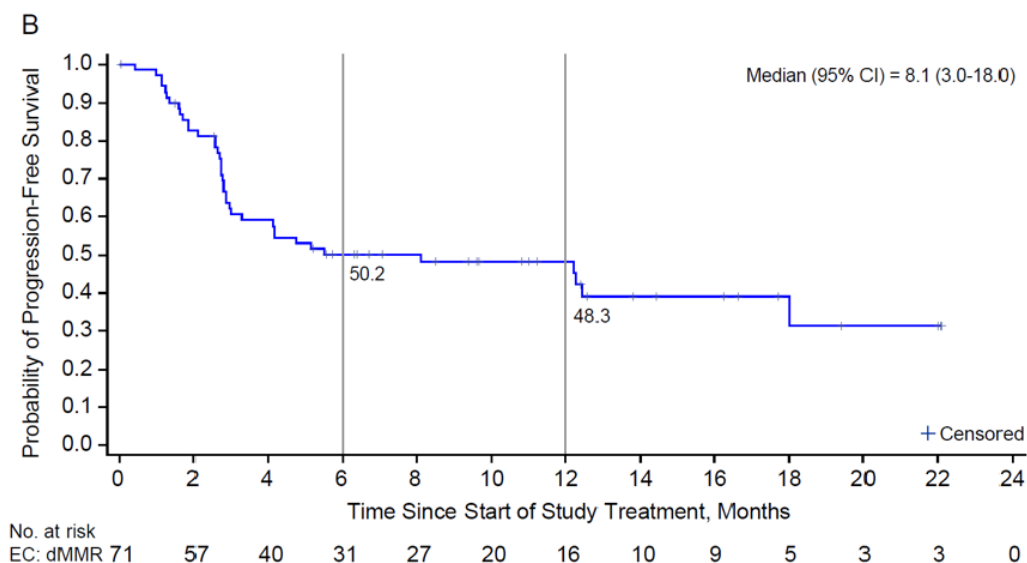
[https://cdn.jamanetwork.com/ama/content\\_public/journal/oncology/938588/doi200071supp2\\_prod\\_1604947272.49476.pdf?Expires=1644822817&Signature=VlBtXMaj52n5h1di9Ck2tm3AgiFLzKGHXISawd5C9ie0tqh6G1p1FQOajYOJt4T0lEtanPOdfuOBCML355Rsl151Lq6n8OicPxekU~-f-GUALif1dh73H-1hwJXIRuKWvgTqpNgj9cQd6sgB6HI~vfZHsTdUEXcVVXLK9Ee3a6Lgc1SE7LWPPCavMQ-00lp8GzNB5CS6F4r9Daql6myulvPQYQnb5iQA0ttMlj~qzAOWgryD4ECReRBtZLmCF9lnS8Wz30SOjB9ho~hMKq4KUnaFF12MGnn2~cHwMkeKkSN2n7qDe7OEOAXSKZFWstNW9Q45NCW7i~ozane-z-KhA &Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA](https://cdn.jamanetwork.com/ama/content_public/journal/oncology/938588/doi200071supp2_prod_1604947272.49476.pdf?Expires=1644822817&Signature=VlBtXMaj52n5h1di9Ck2tm3AgiFLzKGHXISawd5C9ie0tqh6G1p1FQOajYOJt4T0lEtanPOdfuOBCML355Rsl151Lq6n8OicPxekU~-f-GUALif1dh73H-1hwJXIRuKWvgTqpNgj9cQd6sgB6HI~vfZHsTdUEXcVVXLK9Ee3a6Lgc1SE7LWPPCavMQ-00lp8GzNB5CS6F4r9Daql6myulvPQYQnb5iQA0ttMlj~qzAOWgryD4ECReRBtZLmCF9lnS8Wz30SOjB9ho~hMKq4KUnaFF12MGnn2~cHwMkeKkSN2n7qDe7OEOAXSKZFWstNW9Q45NCW7i~ozane-z-KhA &Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA)

W wyniku kolejnej aktualizacji danych, w momencie ich odcięcia w dniu 1 marca 2020 r., dla którego mediana czasu obserwacji wynosiła 16,3 miesiąca, 58 pacjentek (53,7%) nadal pozostawało w leczeniu, a wśród 108 osób wystąpiło łącznie 35 zgonów (32,4%). Mediana OS nie została osiągnięta (95%CI: 17,1; NE). Prawdopodobieństwo przeżycia w 6, 9 i 12 miesiącu oszacowano na odpowiednio 81,3%, 75,5% i 69,2%. Wykres Kaplana-Meiera nie został dołączony dla daty odcięcia 01.03.2020 r.<sup>39</sup>

### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Na dzień pierwszej daty odcięcia danych, tj. 9 sierpnia 2019 r. (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**), mediana PFS wyniosła 8,1 miesiąca (95%CI: 3,0-18,0).

<sup>39</sup> EMA, Assessment report Jemperli



#### Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby – data odcięcia 09.08.2019 r.

Źródło: Supplementary Online Content. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti-programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair-deficient endometrial cancer: a nonrandomized phase 1 clinical trial. JAMA Oncol. Published online October 1, 2020.,

[https://cdn.jamanetwork.com/ama/content\\_public/journal/oncology/938588/doi200071supp2\\_prod\\_1604947272.49476.pdf?Expires=1644822817&Signature=VlBtXMAj52n5h1di9Ck2tm3AgijFLzKGHXiSawd5C9ie0tqh6G1p1FQOajYOJt4T0lEtanPOdfuQBCML355RsL151Lq6n8OicPxekU~f-GUALif1dh73H-1hwJXRuKWvgTqpNgj9oQd6sgB6HI~vfZHSdUEXcVVXLK9Ee3a6Lqc1SE7LWPPCavMQ-O0lp8GzNB5CS6F4r9DagL6myulvPQYQnb5iQA0ttMlj~qzAOWgryD4ECReRBTZLmCF9lnS8Wz30SOjB9ho~hMKq4KUnaFF12MGnn2~cHwMkeKkSN2n7qDe7OEOAXSKZFWstNW9Q45NCW7i~ozane-z-KhA &Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA](https://cdn.jamanetwork.com/ama/content_public/journal/oncology/938588/doi200071supp2_prod_1604947272.49476.pdf?Expires=1644822817&Signature=VlBtXMAj52n5h1di9Ck2tm3AgijFLzKGHXiSawd5C9ie0tqh6G1p1FQOajYOJt4T0lEtanPOdfuQBCML355RsL151Lq6n8OicPxekU~f-GUALif1dh73H-1hwJXRuKWvgTqpNgj9oQd6sgB6HI~vfZHSdUEXcVVXLK9Ee3a6Lqc1SE7LWPPCavMQ-O0lp8GzNB5CS6F4r9DagL6myulvPQYQnb5iQA0ttMlj~qzAOWgryD4ECReRBTZLmCF9lnS8Wz30SOjB9ho~hMKq4KUnaFF12MGnn2~cHwMkeKkSN2n7qDe7OEOAXSKZFWstNW9Q45NCW7i~ozane-z-KhA &Key-Pair-Id=APKAIE5G5CRDK6RD3PGA)

Zaktualizowana mediana PFS, dla daty odcięcia danych w dniu 1 marca 2020 r., wynosiła 5,5 miesiąca (95%CI: 3,2; NE). Wśród 108 osób, u 57 (52,8%) wystąpiła progresja choroby. Prawdopodobieństwo braku postępu choroby w miesiącu 6, miesiącu 9 i miesiącu 12 oszacowano na odpowiednio 48,6%, 47,5% i 47,5%. Wykres Kaplana-Meiera nie został dołączony dla daty odcięcia 01.03.2020 r.

#### Podsumowanie

#### Analiza kliniczna

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa dostarlimabu we wskazaniu nawrotowy lub zaawansowany rak endometrium z dMMR)/MSI-H, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 13.01.2022 roku. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie.

#### Kryteria włączenia publikacji do analizy:

##### Populacja:

- kryterium włączenia: pacjentki z rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H)
- kryterium wyłączenia: populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
- Interwencja:
- kryterium włączenia: dostarlimab
- kryterium wyłączenia: inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono



---

Rodzaj badań: nie ograniczono

Inne:

- kryterium włączenia: publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi
- kryterium wyłączenia: publikacje w innych językach, prace przeglądowe, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 42 publikacje spełniające kryteria wyszukiwania. Na podstawie abstraktów stwierdzono, że kryteria włączenia do przeglądu spełniają 4 publikacje. Opracowania te opisują wyniki badania klinicznego, będącego badaniem rejestracyjnym ocenianej technologii. Wyniki badania rejestracyjnego przedstawiono na podstawie EMA Assessment report, który zawiera wyniki pochodzące z najpóźniejszej dostępnej daty odcięcia danych.

### **Badanie rejestracyjne GARNET**

1. GARNET jest badaniem wieloośrodkowym, niekontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby w kilku równoległych kohortach. Uwzględniono kohorty z poszerzoną oceną leku u pacjentów z nawrotowymi lub zaawansowanymi guzami litymi, u których dostępne były ograniczone możliwości leczenia. Do kohorty A1 włączono pacjentki z rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.
2. Pacjentki otrzymywały dostarlimab w dawce 500 mg co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, a następnie 1000 mg co 6 tygodni. Leczenie kontynuowano do chwili wystąpienia niedającej się zaakceptować toksyczności lub progresji choroby przez okres do 2 lat.
3. Analiza bezpieczeństwa dla kohorty A1, która została zdefiniowana jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali dowolną ilość badanego leku niezależnie od czasu obserwacji i objęła 129 pacjentów. Podstawowy zestaw analizy skuteczności dla kohorty A1 został zdefiniowany jako wszyscy uczestnicy zestawu analizy bezpieczeństwa z mierzalną chorobą na początku badania, którzy mieli możliwość przez co najmniej 24 tygodnie oceny guza w czasie analizy; w tym pacjentów, którzy przegrali leczenie przedwcześnie z powodu działań niepożądanych lub progresji choroby (uznanych za osoby niereagujące na leczenie). Grupa ta obejmowała 108 osób: 106 osób z rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR EC) według IHC i 2 pacjentów z rakiem endometrium z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H EC) według NGS, ale nieznanym statusem MMR. Powody, dla których uczestnicy zostali wykluczeni z populacji w analizie skuteczności: uczestnicy zostali zrekrutowani po 15 września 2019 r. (57,1%) i pacjenci nie mieli mierzalnej choroby na początku badania według BICR (42,9%).
4. W chwili postawienia rozpoznania 18,5% pacjentek (n=108) z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H miało IV stopień zaawansowania klinicznego choroby wg Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (ang. International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO). W chwili przystąpienia do badania (najnowszy stopień zaawansowania klinicznego wg FIGO) 65,7% pacjentek miało IV stopień zaawansowania wg FIGO. Mediana liczby wcześniejszych zastosowanych linii leczenia z powodu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium wynosiła jeden i wszystkie pacjentki leczono wg schematu zawierającego platynę. Trzydzieści sześć procent pacjentek otrzymało wcześniej dwie lub więcej linii leczenia.
5. Mediana wieku wynosiła 64 lata (50,0% w wieku 65 lat lub starszych).

### **Wyniki**

W momencie zakończenia zbierania danych (1 marca 2020 r.) (mediana okresu obserwacji: 16,3 miesiąca):

#### Odpowiedź na leczenie

Objektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 43,5% (47/108) (95%CI 34,0; 53,4); odsetek odpowiedzi całkowitych n (%), który może być uznany za wskaźnik remisji: 11 (10,2%), odsetek odpowiedzi częściowych n (%): 36 (33,3%).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (95%CI 2,6; 28,1+). U 78,3% pacjentek z odpowiedzią na leczenie odpowiedź ta utrzymywała się przez 6 miesięcy lub dłużej (DOR  $\geq$  6 miesięcy). Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 6 i 12 miesięcy u pacjentów oszacowano odpowiednio



---

na 97,9% i 90,9%. Czas trwania odpowiedzi (DOR) nie został określony odrębnie dla odpowiedzi pełnej (CR) i częściowej (PR).

Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 55,6% (95%CI 45,7; 65,1).

#### Przeżycie całkowite, OS

Dołączony wykres Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (Rysunek 3) dotyczy daty odcięcia danych 9 sierpnia 2019 r. Mediana czasu obserwacji wynosiła 11,2 miesiąca. Analiza dotyczyła 71 pacjentek, które miały co najmniej 1 mierzalną zmianę na początku badania i pozostawały w obserwacji co najmniej 6 miesięcy. Mediana OS nie została osiągnięta.

W wyniku kolejnej aktualizacji danych, w momencie ich odcięcia w dniu 1 marca 2020 r., dla którego mediana czasu obserwacji wynosiła 16,3 miesiąca, 58 pacjentek (53,7%) nadal pozostawało w leczeniu, a wśród 108 osób wystąpiło łącznie 35 zgonów (32,4%). Mediana OS nie została osiągnięta (95%CI: 17,1; brak danych (NR, ang. *not reported*). Prawdopodobieństwo przeżycia w 6, 9 i 12 miesiącu oszacowano na odpowiednio 81,3%, 75,5% i 69,2%. Wykres Kaplana-Meiera nie został dołączony dla daty odcięcia 01.03.2020 r.

#### Przeżycie bez progresji choroby, PFS

Dołączony wykres Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby (Rysunek 4) dotyczy daty odcięcia danych 9 sierpnia 2019 r. Mediana PFS wyniosła 8,1 miesiąca (95%CI: 3,0-18,0).

Zaktualizowana mediana PFS, dla daty odcięcia danych w dniu 1 marca 2020 r., wynosiła 5,5 miesiąca (95%CI: 3,2; NR). Wśród 108 osób, u 57 (52,8%) wystąpiła progresja choroby. Prawdopodobieństwo braku postępu choroby w miesiącu 6, miesiącu 9 i miesiącu 12 oszacowano na odpowiednio 48,6%, 47,5% i 47,5%. Wykres Kaplana-Meiera nie został dołączony dla daty odcięcia 01.03.2020 r.

## 6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

### Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym

Mediana czasu trwania leczenia dla uczestników z dMMR/MSI-H EC wyniosła 26,0 tygodni (zakres: 3 do 139 tygodni). 63 uczestników (48,8%) otrzymywało monoterapię dostarlimabem przez co najmniej 24 tygodnie, podczas gdy 40 uczestników (31,0%) i 23 uczestników (17,8%) odpowiednio przez co najmniej 48 i 72 tygodnie.

Większość uczestników z dMMR/MSI-H EC doświadczyła co najmniej 1 TEAE (95,3%). TEAE związane z leczeniem zgłoszono u 63,6% uczestników. TEAE prowadzące do zgonu zgłoszono u 5 uczestników (3,9%).

Tabela 15. TEAE zgłoszone w trakcie badania rejestracyjnego (data odcięcia: 01.03.2020)

Zdarzenia, n (%)	dMMR/MSI-H EC (N=129)
TEAE	123 (95.3)
TEAE $\geq 3$ stopnia	62 (48.1)
TEAE prowadzące do zgonu	5 (3.9)
Poważne TEAE	44 (34.1)
TEAE prowadzące do trwałego przerwania leczenia	15 (11.6)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia w ramach badania	31 (24.0)
Reakcje związane z wlewem dostarlimabu	0

TEAE (ang. *treatment emergent adverse events*) - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Źródło: EMA Assessment report Jemperli

TEAE prowadzące do przerwania leczenia doświadczyło 31 uczestników (24,0%) z dMMR/MSI-H EC. Najczęściej zgłaszanymi TEAE prowadzącymi do przerwania leczenia (>2%) były niedokrwistość i biegunka.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (>20% pacjentów) były nudności (32,6%), biegunka (27,9%), zmęczenie (24,8%), niedokrwistość (27,1%) i astenia (21,7%). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$  były niedokrwistość (14,7%), ból brzucha (5,4%) i hiponatremia (3,9%). Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 34,1% pacjentów, najczęściej: bóle brzucha, ostre uszkodzenie nerek i posocznica (u 3,1% pacjentów każde), następnie gorączka, zakażenie dróg moczowych i zatorowość płucna (każde w przypadku 2,3% pacjentów).

Łącznie 27,9% (36/129) pacjentów zmarło w momencie odcięcia danych (01.03.2020), w tym 24,0% z powodu progresji choroby (n=31). Pięciu (3,9%) pacjentów zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych, takich jak zapalenie płuc, wstrząs, posocznica, zachłyśnięcie wysiękiem oskrzelowym i opłucnowym (każde AE odnotowano u jednego pacjenta). Żaden z ww. AE nie został uznany za związany z leczeniem dostarlimabem.<sup>40</sup>

### Informacje z ChPL

Tabela 16. Działania niepożądane u pacjentów leczonych dostarlimabem zgodnie z ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania wszystkich działań niepożądanych, bez względu na stopień nasilenia	Częstość działań niepożądanych stopnia 3.-4.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<b>Bardzo często</b> Niedokrwistość	<b>Często</b> Niedokrwistość
Zaburzenia endokrynologiczne	<b>Bardzo często</b> Niedoczynność tarczycy <b>Często</b> Nadczynność tarczycy, niedoczynność nadnerczy <b>Niezbędnie często</b> Zapalenie przysadki mózgowej, zapalenie tarczycy	<b>Niezbędnie często</b> Niedoczynność nadnerczy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<b>Niezbędnie często</b> Cukrzyca typu 1., cukrzycowa kwasica ketonowa	
Zaburzenia oka	<b>Niezbędnie często</b> Zapalenie błony naczyniowej oka	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<b>Często</b> Nieinfekcyjne zapalenie płuc	<b>Niezbędnie często</b> Nieinfekcyjne zapalenie płuc

<sup>40</sup> EMA Assessment report Jemperli

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania wszystkich działań niepożądanych, bez względu na stopień nasilenia	Częstość działań niepożądanych stopnia 3.-4.
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>Bardzo często</b> Nudności, biegunka, wymioty <b>Często</b> Zapalenie okrężnicy, zapalenie trzustki	<b>Często</b> Nudności, wymioty, biegunka <b>Niezbyt często</b> Zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<b>Niezbyt często</b> Zapalenie wątroby	<b>Niezbyt często</b> Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<b>Bardzo często</b> Świąd, wysypka	<b>Często</b> Wysypka <b>Niezbyt często</b> Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<b>Bardzo często</b> Ból stawów <b>Często</b> Ból mięśniowy	<b>Niezbyt często</b> Ból stawów
Zaburzenia nerek i układu moczowego	<b>Niezbyt często</b> Zapalenie nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>Bardzo często</b> Gorączka <b>Często</b> Dreszcze	<b>Niezbyt często</b> Gorączka
Badania diagnostyczne	<b>Bardzo często</b> Zwiększenie aktywności transaminaz	<b>Często</b> Zwiększenie aktywności transaminaz
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<b>Często</b> Reakcja związana z infuzją	<b>Niezbyt często</b> Reakcja związana z infuzją

Kategorie częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego<sup>41</sup> lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

W ChPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Zaktualizowany RMP należy przedkładać (zgodnie z planem uzgodnionym z CHMP).

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka:

- Przed wprowadzeniem na rynek produktu leczniczego Jemperli (dostarlimab) w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić treść i formę programu edukacyjnego z właściwymi władzami krajowymi.
- Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości pacjentów na temat objawów podmiotowych i przedmiotowych potencjalnych immunologicznych działań niepożądanych związanych z leczeniem dostarlimabem.
- W każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Jemperli jest wprowadzony na rynek, podmiot odpowiedzialny zapewni całemu fachowemu personelowi medycznemu, który będzie przepisywać ten produkt leczniczy, następujący pakiet edukacyjny: Karta pacjentki.

Karta pacjentki musi zawierać następujące podstawowe informacje:

- opis głównych objawów podmiotowych i przedmiotowych immunologicznych działań niepożądanych;
- omówienie znaczenia natychmiastowego zawiadomienia lekarza prowadzącego i (lub) pielęgniarki, jeśli wystąpią nowe objawy lub dojdzie do pogorszenia istniejących objawów, oraz znaczenia niepodejmowania prób samodzielnego ich leczenia;

<sup>41</sup> EMA, ChPL, Jemperli, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu: 02.12.2021 r.]

- 
- znaczenie noszenia ze sobą „Karty pacjentki” przez cały czas i okazywania jej podczas wszystkich wizyt medycznych u pracowników ochrony zdrowia innych niż osoba przepisująca lek (np. świadczących usługi medycyny ratunkowej);
  - dane kontaktowe osoby przepisującej produkt leczniczy Jemperli oraz informację ostrzegawczą dla pracowników ochrony zdrowia, że przez cały czas, również podczas występowania sytuacji nagłej, pacjent stosuje produkt leczniczy Jemperli.

#### Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)<sup>42</sup>, na dzień 11.01.2022 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Jemperli.

W bazie VigiAccess<sup>43</sup> prowadzonej przez WHO, na dzień 11.01.2022 r., odnaleziono 125 zgłoszeń o działaniach niepożądanych. Najczęściej odnotowywano działania:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (30), w tym m. in. gorączka (8), pogorszenie stanu (6), zmęczenie (5);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (25), w tym m. in. nudności (9), ból brzucha (9), wymioty (6), biegunka (5);
- wynikające z badań diagnostycznych (22), w tym m. in. zmniejszona liczba płytek (11), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (3);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (19), w tym m.in. duszność (7), zapalenie płuc (6).

W baza EudraVigilance<sup>44</sup>, na dzień 11.01.2022 r., odnotowano: 12 zgłoszeń u 7 osób.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<sup>45</sup>, na dzień 11.01.2022 r., zidentyfikowano 7 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 5 poważnych, a w tym 3 zgony dla produktu leczniczego Jemperli oraz 153 działań niepożądanych, w tym 151 poważnych, w tym 20 zgonów dla substancji dostarlimab. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: progresja nowotworu, trombocytopenia, zapalenie płuc, sepsa.

#### **WNIOSKI**

- Zgodnie z ChPL działaniami niepożądanymi, które mogą występować bardzo często są m.in.: niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, gorączka.
- Niekontrolowany projekt badania utrudnia ocenę relacji korzyści do zagrożeń ze stosowania dostarlimabu ze względu na brak grupy porównawczej.
- Istotne dla oceny bezpieczeństwa byłyby randomizowane badania kliniczne, na podstawie których można by porównać dane z grupą kontrolną.

### **6.3. Podsumowanie siły interwencji**

- Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 43,5% (95%CI 34,0; 53,4); odsetek odpowiedzi całkowitych, który może być uznany za wskaźnik remisji: 10,2% a odsetek odpowiedzi częściowych 33,3%.
- Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (95%CI 2,6; 28,1+). U 78,3% pacjentek z odpowiedzią na leczenie odpowiedź ta utrzymywała się przez 6 miesięcy lub dłużej (DOR ≥6 miesięcy). Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 6 i 12 miesięcy u pacjentów oszacowano odpowiednio na 97,9% i 90,9%. Czas trwania odpowiedzi (DOR) nie został określony odrębnie dla odpowiedzi pełnej (CR) i częściowej (PR).
- Mediana OS nie została osiągnięta, mediana PFS wynosiła 5,5 miesiąca (95%CI: 3,2; brak danych (NR, ang. not reported)). Wśród 108 osób, u 57 (52,8%) wystąpiła progresja choroby.
- Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia zgłoszono u 95,3% uczestników, w tym związane z leczeniem u 63,6%, a prowadzące do zgonu u 3,9%. 24% uczestników przerwało leczenie z powodu TEAE, najczęściej zgłaszanymi TEAE prowadzącymi do przerwania terapii były niedokrwistość i biegunka.
- Łącznie w trakcie badania zmarło 27,9% pacjentów, w tym 24,0% z powodu progresji choroby.

---

<sup>42</sup> <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa> [data dostępu: 02.12.2021 r.]

<sup>43</sup> <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu: 02.12.2021 r.]

<sup>44</sup> <https://www.adrreports.eu/pl/eudravigilance.html> [data dostępu: 02.12.2021 r.]

<sup>45</sup> <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> [data dostępu: 02.12.2021 r.]

W EPAR wskazane zostały opcje terapeutyczne w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium po uprzednim leczeniu preparatami platyny. Wyniki z badań klinicznych dla podanych substancji czynnych zestawiono w Tabeli 17.

Dane dotyczące poniższych opcji terapeutycznych pochodzą z małych, jednoramiennych badań, które wskazują, że ogólna korzyść kliniczna jest ograniczona i krótkotrwała, a mediana OS wynosiła od 6 do 11 miesięcy. Nieosiągnięcie mediany przeżycia w badaniu dla dostarlimabu można uznać za zjawisko korzystne, mediana czasu obserwacji wynosiła 16,3 miesiąca i była dłuższa niż mediany OS obserwowane w badaniach pozostałych leków.

Porównując odpowiedź na leczenie dla wskazanych leków z danymi uzyskanymi w badaniu dla dostarlimabu można zaobserwować wyższy odsetek ORR, a także CR, w przypadku ocenianej technologii. Obserwowana wielkość odpowiedzi na leczenie jest równocześnie wyższa niż dla pozostałych opcji leczenia, a dodatkowo wydaje się utrzymywać przez dłuższy okres.

Równocześnie należy podkreślić, że dane dla opcji terapeutycznych nie odnoszą się stricte do ocenianego w niniejszym raporcie wskazania. Kryteria włączenia do badań uwzględniały szerszą populację.

Ze względu na brak grupy kontrolnej, krótki okres obserwacji, niedojrzałość danych, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa, ostateczne wnioski na temat rzeczywistych korzyści i ryzyka mogą zostać wyciągnięte na podstawie analizowanych badań.

**Tabela 17. Porównanie wyników opcji terapeutycznych w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium po uprzednim leczeniu preparatami platyny**

Wyniki	Dostarlimab	Liposomalna doksorubicyna <sup>46</sup>	Oksaliplatyna <sup>47</sup>	Docetaksel <sup>48</sup>	Topotekan <sup>49</sup>	Bewacyzumab <sup>50</sup>
Liczba pacjentów	N=108	N=45	N=52	N=26	N=28	N=52
Populacja	Tabela 4	Potwierdzony histologicznie rak endometrium, obecność mierzalnej choroby, wcześniej leczeni jednym schematem chemioterapii	Pacjentki z mierzalną chorobą, w tym które otrzymały jeden wcześniejszy schemat chemioterapii	Histologicznie potwierdzony rak endometrium z min.1 zmianą wg RECIST, wcześniej leczeni jednym schematem chemioterapii	Potwierdzony histologicznie rak endometrium, obecność mierzalnej choroby, nie więcej niż z jednym wcześniejszym schematem chemioterapii	Potwierdzony histologicznie rak endometrium, obecność mierzalnej choroby wg RECIST; jeden lub dwa wcześniejsze schematy cytotoksyczne
ORR (%)	43,5	9,5	13,5	7,7	9	13,5
CR (%)	10,2	9,5	5,8	-	4,5	1,9
Mediana DOR (miesiące)	nie osiągnięta	2,7	10,9	-	4,5	6
Mediana OS (miesiące)	nie osiągnięta	9,2	-	6,4	-	10,6

Źródło: opracowanie własne na podstawie

EMA Assessment report Jemperli

Muggia F.M. i współprac., Phase II Trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in Previously Treated Metastatic Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study, *Journal of Clinical Oncology*, 2002, Volume 20, Issue 9

Fracasso P.M. i współprac., Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study, *Gynecologic Oncology* 103 (2006) 523–526

Garcia A.A. i współprac., A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group, *Gynecologic Oncology* 111 (2008) 22–26

Miller D.S. i współprac., A Phase II Trial of Topotecan in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study, *Gynecologic Oncology*, 2002, 87, 247–251

Aghajanian C. i współprac., Phase II Trial of Bevacizumab in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study, [J Clin Oncol](#). 2011 Jun 1; 29(16): 2259–2265

<sup>46</sup> Muggia F.M. i współprac., Phase II Trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in Previously Treated Metastatic Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study, *Journal of Clinical Oncology*, Volume 20, Issue 9

<sup>47</sup> Fracasso P.M. i współprac., Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study, *Gynecologic Oncology* 103 (2006) 523–526

<sup>48</sup> Garcia A.A. i współprac., A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group, *Gynecologic Oncology* 111 (2008) 22–26

<sup>49</sup> Miller D.S. i współprac., A Phase II Trial of Topotecan in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study, *Gynecologic Oncology*, 2002, 87, 247–251

<sup>50</sup> Aghajanian C. i współprac., Phase II Trial of Bevacizumab in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study, [J Clin Oncol](#). 2011 Jun 1; 29(16): 2259–2265

## 7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

### 7.1. Założenia i dane wejściowe do modelu

#### 7.1.1. Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Podjęto próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

### 7.2. Oszacowanie kosztów terapii

#### 7.2.1. Założenia:

- Zgodnie z ChPL Jemperli założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby wg wskazanego schematu dawkowania: „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”. „Podawanie dostarlimabu należy kontynuować według zalecanego schematu do wystąpienia progresji choroby lub niedającej się zaakceptować toksyczności”.
- Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono średni czas do progresji, jaki wynikał z badań klinicznych, który wyniósł 39,5 tygodnia (0,76 roku).
- W kosztach terapii uwzględniono tylko koszt samego leku, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 11.01.2021 r. dane o cenie leku były dostępne dla dwóch krajów europejskich tj. Danii, gdzie lek jest refundowany oraz Norwegii, gdzie nie jest on refundowany (wg EURIPID). Do wyliczeń przyjęto cenę z rynku duńskiego, która jest niższa od norweskiej.
- Dostępna cena była ceną hurtową netto, do której następnie doliczono 8% VAT uzyskując w ten sposób cenę hurtową netto i przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli koron duńskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r wynoszącego 0,6087 PLN za 1 DKK (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21).

#### 7.2.2. Wyniki

Tabela 18. Oszacowanie kosztów terapii dostarlimabem w okresie PFS (39,5 tygodnia) oraz pierwszego roku terapii

Okres terapii	Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na 1 podanie	Dawka substancji na cykl	Liczba cykli w okresie	Dawka PFS / roczna substancji czynnej	Cena za 1 mg	Roczny koszt
Jednostka	[dni]	-	[mg]	[mg]	[dni]	[mg]	[PLN]	[PLN]
Do progresji	21	1	500	500	4	2 000		
	42	1	1000	1000	5	5 000		
<b>Razem w okresie do progresji</b>						<b>7 000</b>		
Pierwszy rok	21	1	500	500	4	2 000		
	42	1	1000	1000	7	7 000		
<b>Razem w okresie pierwszego roku</b>						<b>9 000</b>		

Źródło: Opracowanie własne

#### 7.2.3. Podsumowanie

Koszt terapii lekiem Jemperli w czasie trwania PFS oszacowano na [ ] PLN.



## 7.3. Model farmakoekonomiczny

### 7.3.1. Założenia

- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0.
- W związku ze wskazaniem danych dla czasu pozostawania w leczeniu w grupie leku badanego dla daty odcięcia 01.03.2020 oraz brakiem wykresu Kaplana-Meiera dla PFS w tej samej dacie założono, że czas pozostawania w leczeniu odpowiada PFS i oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego.
- Wobec braku danych przyjęto, że jakość życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej. Przyjęto założenie, że po okresie wstrzymania choroby progresja u osób leczonych przebiega w analogiczny sposób, jak u osób nieleczonych (założenie to jest na korzyść interwencji – stan pacjenta w kolejnych liniach leczenia pogarsza się i należy liczyć się z szybszym przebiegiem choroby).
- Przy takich założeniach  $PFS=LYG$ .
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby –  $PFS=0$  i  $LY=0$ .
- Oczekiwaną wartość PFS oszacowano na podstawie danych z badania rejestracyjnego wskazujących odsetki pacjentów kontynuujących terapię w kilku punktach czasowych przy założeniu rozkładu Weibulla. Zgodnie z danymi z badania mediana PFS pokrywa się z medianą liczby pacjentów kontynuujących terapię.
- Parametry rozkładu Weibulla ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) wyznaczono metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft Excel – Solver). Na ich podstawie oszacowano wartość oczekiwaną PFS w horyzoncie dożywotnym, którą przyjęto za korzyść zdrowotną wyrażoną w LY.
- W przypadku wariantu pesymistycznego PFS oszacowano wykorzystując dolną granicę przedziału ufności dla mediany PFS, na podstawie parametru b dla trendu wykładniczego (wyznaczonego z dwóch punktów czasowych, przy założeniu prawoskośnego rozkładu prawdopodobieństw).
- W oszacowaniach nie uwzględniano kosztów dodatkowych tj. koszty badań diagnostycznych potwierdzających niestabilność mikrosatelitarna i/lub defekty genów mutatorowych, koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, niewpływającą w istotny sposób na ocenę sumaryczną.

#### Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanej w badaniu wartości dolnej granicy 95% przedziału ufności dla mediany PFS.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.

### 7.3.2. Wyniki

W poniższej tabeli oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii przy powyższych założeniach, na korzyść interwencji.

Tabela 19. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny

Wariant	Lek [LY]	Hipotetyczny komparator [LY]	LYG
Optymistyczny (górną granicę 95% CI)	-	-	-
<b>Oczekiwany</b>	<b>0,76</b>	<b>0,00</b>	<b>0,76</b>
Pesymistyczny (dolną granicę 95% CI)	0,38	0,00	0,38

Źródło: Opracowanie własne.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Jemperli w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii oraz kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS zgodnie z powyższymi założeniami.

Koszt terapii jednej pacjentki, przy założeniu, że leczenie jest prowadzone przez okres ok. 9,12 miesiąca (tj. 0,76 roku), oszacowany na podstawie powyższych danych, wyniósł ok. ████████ PLN. Jest on ████████ od rocznych kosztów leczenia pacjenta oszacowanego przez niemieckie organizacje HTA, które wyniosły ok. 450 tys. – 470 tys. PLN (dane z rozdziału 7.2), co może wynikać z przyjętej ceny za 1 mg substancji.

Ze względu na założenie, że terapia dostarlimabem trwa ok. 9 miesięcy koszt całej terapii w czasie trwania PFS jest równy kosztowi rocznemu.

**Tabela 20. Oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS = 0,76 roku)**

Wariant	Koszt terapii dla wartości oczekiwanej PFS [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)	██████
<b>Oczekiwany (cena podstawowa leku)</b>	██████
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)	██████

Źródło: Opracowanie własne.

**Tabela 21. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny**

Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku efektywne kosztowo
dla minimalnego kosztu	██████	██████					
<b>dla oczekiwanego kosztu</b>	██████	██████	<b>dla oczekiwanego LY</b>	██████	██████	██████	██████
dla maksymalnego kosztu	██████	██████					

Źródło: Opracowanie własne.

Przy założeniu, że czas pozostawania w leczeniu w grupie interwencji oznacza czas zatrzymania postępu choroby, co odpowiada PFS i stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnim wyniósł:

- w wariantcie oczekiwanym: 0,76 LYG;
- w wariant pesymistycznym: 0,38 LYG (dolna granica 95% CI).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywnim wyniósł ok. ████████ PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej ponad ████████.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. ████████ PLN/LYG w horyzoncie dożywnim i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o ok. ████████.

Oszacowane wartości ICER przekraczają próg refundacyjny, wskazując na zbyt wysoką cenę w stosunku do oferowanych, a w dodatku niepewnych korzyści zdrowotnych.

## 7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 15.12.2021 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „jemperli”, „dostarlimab”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- 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>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- 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>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje znajdujące się w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych**

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
<b>IQWIG, 2021, Niemcy</b> <sup>51, 52</sup>	Populacja: Dorośli pacjenci z nawracającym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji podczas lub po wcześniejszym leczeniu terapią opartą na platynie.	dostarlimab vs. Medroxy - octan progesteronu/ octan megestrolu/ cisplatyna/ doksorubicyna/ cisplatyna połączona z doksorubicyną/ karboplatyna połączona z paklitakselem (+BSC)	<p>Dla ocenianej terapii (dostarlimab) koszt leku (dane od firmy) w roku pierwszym i kolejnych latach wyniósł: 100 628,10 EUR. Koszty dodatkowych niezbędnych usług (dane od firmy) dla 1. roku wyniosły 1029,49 EUR oraz 842,31 EUR w kolejnych latach. Koszty pozostałych usług (dane od firmy) dla 1. roku wyniosły 781,00 EUR oraz 639,00 EUR w kolejnych latach. Koszt roczny terapii (dane od firmy) dla 1. roku wyniosły 102 438,59 EUR oraz 102 109,41 EUR w kolejnych latach.</p> <p>Dla terapii porównawczych koszty (dane od firmy) kształtowały się następująco:</p> <p>1) Medroxy - octan progesteronu  – koszt leków: 1. rok/ kolejne lata: 712,63 EUR - 1 934,10 EUR;  – koszty dodatkowych niezbędnych usług: 1. rok: 1,30 EUR, kolejne lata: nieokreślone;  – koszty pozostałych usług: 1. rok/ kolejne lata: nieokreślone;  – koszt roczny terapii: 1. rok: 713,93 EUR - 1 935,40 EUR, kolejne lata: 712,63 EUR - 1 934,10 EUR.</p> <p>2) Octan megestrolu  – koszt leków: 1. rok/ kolejne lata: 2 839,25 EUR - 11 325,95 EUR;  – koszty dodatkowych niezbędnych usług: 1. rok: 1,30 EUR, kolejne lata: nieokreślone;  – koszty pozostałych usług: 1. rok/ kolejne lata: nieokreślone;  – koszt roczny terapii: 1. rok: 2 840,55 EUR - 11 327,25 EUR, kolejne lata: 2 839,25 EUR - 11 325,95 EUR.</p> <p>3) Cisplatyna  – koszt leków: 1. rok/ kolejne lata: 1 142,96 EUR - 3 736,60 EUR;  – koszty dodatkowych niezbędnych usług: 1. rok: 2 210,91 EUR - 2 857,62 EUR, kolejne lata: 2 209,61 EUR - 2 856,32 EUR;</p>

<sup>51</sup> <https://www.iqwig.de/projekte/a21-84.html> [data dostępu: 15.12.2021]

<sup>52</sup> [https://www.iqwig.de/download/a21-84\\_dostarlimab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-84_dostarlimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf) [data dostępu: 15.12.2021]

			<p>– koszty pozostałych usług: 1. rok/ kolejne lata: 1 053,00 EUR - 1 377,00 EUR;</p> <p>– koszt roczny terapii: 1. rok: 4 406,87 EUR - 7 764,50 EUR, kolejne lata: 4 405,57 EUR - 7 742,29 EUR.</p> <p>4) Doksorubicyna</p> <p>– koszt leków: 1. rok/ kolejne lata: 4 823,75 EUR - 7 360,49 EUR;</p> <p>– koszty dodatkowych niezbędnych usług: 1. rok: 2 455,93 EUR kolejne lata: 2 454,63 EUR;</p> <p>– koszty pozostałych usług: 1. rok/kolejne lata: 1 377,00 EUR;</p> <p>– koszt roczny terapii: 1. rok: 8 656,68 EUR - 11 193,42 EUR, kolejne lata: 8 655,38 EUR - 11 192,12 EUR.</p> <p>5) Cisplatyna połączona z doksorubicyną</p> <p>– koszt leków: 1. rok/ kolejne lata: 3 082,82 EUR - 6 318,39 EUR;</p> <p>– koszty dodatkowych niezbędnych usług: 1. rok: 3 178,11 EUR - 4 122,42 EUR, kolejne lata: 3 176,81 EUR - 4 121,12 EUR;</p> <p>– koszty pozostałych usług: 1. rok/kolejne lata: 1 053,00 EUR - 1 377,00 EUR;</p> <p>– koszt roczny terapii: 1. rok: 7 313,93 EUR - 11 817,81 EUR, kolejne lata: 7 312,63 EUR - 11 816,51 EUR.</p> <p>6) Karboplatyna połączona z paklitakselem</p> <p>– koszt leków: 1. rok/ kolejne lata: 18 089,36 EUR - 20 591,59 EUR;</p> <p>– koszty dodatkowych niezbędnych usług: 1. rok: 1 220,75 EUR, kolejne lata: 1 219,45 EUR;</p> <p>– koszty pozostałych usług: 1. rok/kolejne lata: 1 377,00 EUR;</p> <p>– koszt roczny terapii: 1. rok: 20 687,11 EUR - 23 189,34 EUR, kolejne lata: 20 685,81 EUR - 23 188,04 EUR.</p> <p>Koszty BSC są niemożliwe do określenia, ponieważ różnią się w zależności od pacjenta.</p>
<b>G-BA, 2021, Niemcy</b> <sup>53, 54</sup>	<p>Ocena rocznych kosztów terapii, które dotyczą pierwszego roku leczenia.</p> <p><u>Populacja:</u> Dorośli pacjenci z nawracającym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji podczas lub po wcześniejszym leczeniu terapią opartą na platynie.</p> <p>Substancje czynne karboplatyna i paklitaksel są odpowiednimi komparatorami dla oceny korzyści w kontekście terapii zgodnej z wymaganiami medycznymi. Jednakże leki te nie są zatwierdzone w obecnym zakresie zastosowania, wobec czego nie wykazano kosztów tych leków.</p>	<p>dostarlimab (+BSC) vs. octan medroksyprogesteronu/ octan megestrolu/ monoterapia cisplatyną/ monoterapia doksorubicyną/ cisplatyna + doksorubicyna (+BSC)</p>	<p>Roczne koszty terapii na pacjenta dla ocenianej terapii dostarlimabem wyniosły 97 273,83 EUR.</p> <p>Roczne koszty terapii na pacjenta dla terapii porównawczych wyniosły:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- octan medroksyprogesteronu: 712,63 EUR - 1 221,47 EUR;</li> <li>- octan megestrolu: 2 831,49 EUR - 11 325,95 EUR;</li> <li>- monoterapia cisplatyną: 1 529,81 EUR - 3 824,52 EUR.</li> </ul> <p>Dodatkowo wymagane ustawowe świadczenia zdrowotne dla ww. terapii porównawczych wyniosły: 245,49 EUR - 421,62 EUR.</p> <p>Roczne koszty terapii na pacjenta dla pozostałych terapii porównawczych wyniosły:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- monoterapia doksorubicyną: 5 563,30 EUR - 7 243,79 EUR;</li> <li>- połączenie cisplatyną z doksorubicyną: 2 445,90 EUR.</li> </ul> <p>Dodatkowo wymagane ustawowe świadczenia zdrowotne dla ww. terapii porównawczych wyniosły: 156,26 EUR - 188,84 EUR.</p> <p>Koszty BSC różnią się w zależności od pacjenta.</p>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

<sup>53</sup> <https://www.g-ba.de/beschluesse/5155/> [data dostępu: 15.12.2021]

<sup>54</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5155/2021-12-02\\_AM-RL\\_XII\\_Dostarlimab\\_D-699.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5155/2021-12-02_AM-RL_XII_Dostarlimab_D-699.pdf) [data dostępu: 15.12.2021]

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Jemperli we wskazaniu 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, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 15.12.2021 roku.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych.

**Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jemperli w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.12.2021)**

Kwerenda	Liczba rekordów
(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (Jemperli)	0

#### PODSUMOWANIE:

W ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA w poszukiwaniu analiz ekonomicznych odnaleziono 2 dokumenty z Niemiec, w których dokonano jedynie obliczeń rocznych kosztów leczenia dostarlimabem oraz odpowiednich terapii porównawczych.

W wyniku wyszukiwania baz informacji Medline (przez PubMed) nie odnaleziono analiz ekonomicznych.

## 7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Jemperli (dostarlimab) we wskazaniu 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, 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>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- 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>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.01.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „jemperli” oraz „dostarlimab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych, w tym 0 rekomendacji pozytywnych, 0 rekomendacji pozytywnych warunkowych i 2 rekomendacje negatywne. W przypadku 2 instytucji odstąpiono od oceny i wydania rekomendacji, natomiast 4 instytucje są w trakcie opracowywania rekomendacji. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego**

Nazwa instytucji, rok, zasięg/kraj, link	Wskazanie	Wynik oceny	Uzasadnienie oceny
NICE, 2022, Wielka Brytania	W leczeniu wcześniej leczzonego lub zaawansowanego	W trakcie	Przewidywana data publikacji: 26.01.2022 r.

Nazwa instytucji, rok, zasięg/kraj, link	Wskazanie	Wynik oceny	Uzasadnienie oceny
<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10670">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10670</a> [data dostępu: 11.01.2022]	nawrotowego raka endometrium z MSI-H lub dMMR.		<i>Uwaga analityków: W dniu 31.01.2022 dokonano ponownej weryfikacji informacji umieszczonych na stronie NICE. Do tego czasu NICE nie opublikował rekomendacji refundacyjnych i nie dokonał aktualizacji przewidywanej daty publikacji.</i>
SMC, 2022, Szkocja <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dostarlimab-jemperli-full-smc2404/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dostarlimab-jemperli-full-smc2404/</a> [data dostępu: 11.01.2022]	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji podczas lub po wcześniejszym leczeniu schematem zawierającym platynę.	W trakcie	Nie podano daty publikacji. Termin publikacji: do potwierdzenia.
AWMSG, 2021, Walia <a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/dostarlimab-jemperli/">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/dostarlimab-jemperli/</a> [data dostępu: 11.01.2022]	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, u których doszło do progresji podczas lub po wcześniejszym leczeniu schematem zawierającym platynę.	Odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.
CADATH, 2021, Kanada <a href="https://www.cadth.ca/dostarlimab">https://www.cadth.ca/dostarlimab</a> [data dostępu: 11.01.2022]	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.	W trakcie	Data opublikowania raportu z przeglądu: 25.02.2022 r.
HAS SANTE, 2021, Francja <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3296883/fr/jemperli-500-mg-dostarlimab">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3296883/fr/jemperli-500-mg-dostarlimab</a> [data dostępu: 11.01.2022]	Dorośli pacjenci z rakiem endometrium, nawrotowym lub zaawansowanym, u których występuje dMMR/MSI-H, który uległ progresji po lub w trakcie chemioterapii opartej na platynie.	Negatywna	<p>Komitet uważa, że w obecnej sytuacji nie ma miejsca dla Jemperli (dostarlimab) w strategii terapeutycznej.</p> <p>Uważa, że w kontekście braku solidnych danych porównawczych gwarantujących rzetelność wniosków dotyczących skutków leczenia preparatem Jemperli (dostarlimab), wprowadzeniu tego produktu leczniczego do strategii terapeutycznej towarzyszyłoby większe ryzyko niż w przypadku leków, których skuteczność opiera się na badaniu z grupą kontrolną.</p> <p><i>Elle estime que, dans le contexte où aucune donnée comparative robuste n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par JEMPERLI (dostarlimab), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagnerait d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).</i></p> <p>Dodatkowo wskazują na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bardzo wstępny charakter dostępnych danych dotyczących skuteczności, opartych głównie na wynikach nieporównawczego badania fazy I (GARNET), które nie spełnia minimalnych wymogów Komisji dotyczących dostarczenia formalnego dowodu korzyści klinicznych ze stosowania preparatu;</li> <li>- brak solidnych danych porównawczych do oceny JEMPERLI (dostarlimabu) w raku endometrium, nawrotowym lub</li> </ul>



Nazwa instytucji, rok, zasięg/kraj, link	Wskazanie	Wynik oceny	Uzasadnienie oceny
			zaawansowanym, z niedoborem systemu naprawy niedopasowania podstawowego (dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), progresją po lub w trakcie chemioterapii opartej na platynie vis - a-vis dostępnych alternatyw, w szczególności chemioterapii, podczas gdy możliwe było przeprowadzenie badania porównawczego; - toksyczność charakteryzująca się występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych (AE) zgłoszonych u jednej trzeciej pacjentów (34%) i działań niepożądanych stopnia $\geq 3$ u prawie połowy pacjentów (48,1%).
G-BA, 2021, Niemcy, <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8073/2021-12-02_AM-RL_XII_Dostarlimab_D-699_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8073/2021-12-02_AM-RL_XII_Dostarlimab_D-699_TrG.pdf</a> [data dostępu: 11.01.2022]	Pacjenci z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.	Negatywna	Brak odpowiednich danych na podstawie, których udowodniono by dodatkową korzyść dla pacjentów ze stosowania produktu Jemperi. Powoływano się na badanie rejestracyjne GARNET, które jest badaniem niekontrolowanym. W związku z tym badanie to nie obejmuje grupy porównawczej, z którą można porównywać wyniki leczenia dostarlimabem (możliwe jest jedynie porównanie pośrednie). Badania pośrednie służące porównaniu nie mogą zapewnić wystarczającej równości strukturalnej grup terapeutycznych wobec czego nie mogą być wykorzystane do oceny korzyści. Dostarlimab może stanowić odpowiednią opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu w indywidualnych przypadkach.
IQWiG, 2021, Niemcy, <a href="https://www.gesundheitsinformation.de/dos-tarlimab-jemperli-bei-gebaermutterkrebs.html#Einleitung">https://www.gesundheitsinformation.de/dos-tarlimab-jemperli-bei-gebaermutterkrebs.html#Einleitung</a> [data dostępu: 11.01.2022]	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji podczas lub po wcześniejszym leczeniu terapią opartą na platynie.	Odstąpiono od oceny	IQWiG w imieniu G-BA w ramach wczesnej oceny, zbadał, czy dostarlimab przynosi korzyści u kobiet z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w porównaniu z indywidualnie dobranymi terapiami. Producent nie dostarczył jednak żadnych odpowiednich danych, aby odpowiedzieć na to pytanie, wobec czego dodatkowa korzyść nie została udowodniona. G-BA zdecyduje o dodatkowej korzyści dostarlimabu (Jemperi) na podstawie opinii ekspertów i otrzymanych uwag.
TLV, 2021, Szwecja, <a href="https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html">https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html</a> [data dostępu: 11.01.2022]	Rak endometrium.	W trakcie	Nie podano przewidywanej daty opublikowania oceny.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

#### Podsumowanie:

W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na charakter badania rejestracyjnego oraz brak udowodnionej korzyści ze stosowania dostarlimabu.

Francuskie rekomendacje wskazują, że w związku z brakiem danych porównawczych wprowadzenie dostarlimabu do strategii terapeutycznej wiąże się z większym ryzykiem niż w przypadku leków, których skuteczność została oceniona w badaniach z grupą kontrolną. Dodatkowo podkreślono iż możliwe było przeprowadzenie badania porównującego ocenianą technologię z dostępnymi alternatywami (chemioterapią). Brak odpowiednich danych pozwalających na ocenę dodatkowej korzyści został także wskazany przez niemiecką organizację IQWiG.

## 7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

---

Przeprowadzone oszacowania wskazują, że koszt terapii trwający 9,12 miesiąca wyniósłby ok. [REDACTED] PLN dla jednej pacjentki. Ze względu na założenie, że terapia dostarlimabem trwa ok. 9 miesięcy, koszt całej terapii w czasie trwania PFS byłby równy kosztowi rocznemu. Oszacowane koszty roczne na jednego pacjenta przekraczają wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ok. [REDACTED].

Badanie rejestracyjne dostarlimabu jest badaniem jednoramiennym, nie dostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku, co zostało także wskazane przez zagraniczne instytucje. Biorąc pod uwagę brak dowodów dodatkowego efektu zdrowotnego oraz wysoką cenę terapii wydaje się mało prawdopodobne wykazanie efektywności kosztowej dla tej interwencji.

---

## 8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Brak grupy porównawczej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością. Istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa byłyby randomizowane badania kliniczne, na podstawie których można by porównać dane z grupą kontrolną.

Brak jest długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji a dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone. Zgodnie z wymogiem EMA podmiot odpowiedzialny ma obowiązek przedstawić dodatkowe dane kliniczne, do 31 grudnia 2022 r., w celu potwierdzenia korzyści ze stosowania dostarlimabu w populacji docelowej oraz w celu dalszego zbadania bezpieczeństwa:

- pochodzące z badania GARNET,
- pochodzące z randomizowanego badania III fazy z podwójnie ślełą próbą (RUBY), porównującego skuteczność i bezpieczeństwo dostarlimabu w skojarzeniu z chemioterapią do samej chemioterapii u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, które nie otrzymały wcześniej ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu nawrotu lub zaawansowanej choroby.

### 8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Badanie było prowadzone w warunkach polskich.
- Biała rasa w badaniu GARNET stanowiła 77,8% wszystkich badanych.

### 8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Możliwe niedoszacowanie populacji objętej leczeniem.

### 8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Badanie rejestracyjne dostarlimabu jest badaniem jednoramiennym, nie dostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.

Koszt terapii lekiem Jemperli w czasie trwania PFS oszacowano na ████████ PLN. Oszacowane koszty roczne na jednego pacjenta przekraczają wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ok. ████████.

### 8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

### 8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Biorąc pod uwagę brak dowodów dodatkowego efektu zdrowotnego oraz wysoką cenę terapii wydaje się mało prawdopodobne wykazanie efektywności kosztowej dla tej interwencji.

Wymienione ograniczenia uniemożliwiają wiarygodną ocenę oraz uniemożliwiają przeprowadzenie analizy farmakoekonomicznej.

---

## 9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

### 9.1. Populacja docelowa

Dorośle pacjentki 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.

### 9.2. Wskaźniki oceny efektywności

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym GARNET, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na przeżycie pacjenta. Kluczowe znaczenie mają:

- Śmiertelność – przeżycie całkowite (OS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Inne punkty końcowe:
  - Przeżycie bez progresji choroby (PFS) tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
  - Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR) tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR);
  - Czas trwania odpowiedzi (DOR) tj. czas od pierwszego udokumentowania pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR).

### 9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- Mediana OS – nieosiągnięta w badaniu rejestracyjnym.
- Mediana PFS – 5,5 miesiąca.
- Odsetek pacjentów z potwierdzoną CR/PR (ORR) – 43,5%.

## PIŚMIENICTWO

### Badania pierwotne i wtórne

- Aghajanian i współpr., 2011** Phase II Trial of Bevacizumab in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study, *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1; 29(16): 2259–2265
- Byron. i współpr., 2012** FGFR2 Point Mutations in 466 Endometrioid Endometrial Tumors: Relationship with MSI, KRAS, PIK3CA, CTNNB1 Mutations and Clinicopathological Features, *PLoS One*, 2012;7(2):e30801
- Fracasso i współpr., 2006** Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study, *Gynecologic Oncology* 103 (2006) 523–526
- Garcia i współpr., 2008** A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group, *Gynecologic Oncology* 111 (2008) 22–26
- Green i współpr., 2020** A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer, 2020 ASCO EDUCATIONAL BOOK, Vol. 40
- Kandoth i współpr., 2013** Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma, Cancer Genome Atlas Research Network, *Nature* 2013 May 2;497(7447):67-73
- Krejczy i współpr., 2018** Molekularna charakterystyka raka endometrium – czy wpłynie na nasze postępowanie kliniczne?, *Curr Gynecol Oncol* 2018, 16 (4), p. 245–250
- Kurnit i współpr., 2020** Microsatellite Instability in Endometrial Cancer: New purpose for an old test, MC 2020 September 26,
- Lorenzi M. i współpr., 2020** Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review, *Hindawi Journal of Oncology*, Volume 2020
- Matei D. i współpr., 2019** Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer, *N Engl J Med* 2019; 380:2317-2326
- McMeekin i współpr., 2016** Clinicopathologic Significance of Mismatch Repair Defects in Endometrial Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1;34(25):3062-8
- Miller i współpr., 2002** A Phase II Trial of Topotecan in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study, *Gynecologic Oncology*, 2002, 87, 247–251
- Muggia i współpr., 2002** Phase II Trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in Previously Treated Metastatic Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study, *Journal of Clinical Oncology*, Volume 20, Issue 9
- Oaknin i współpr., 2020** Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Ant body Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):1766–1772.
- Stembalska i współpr., 2010** Dziedziczny nie związany z polipowatością rak jelita grubego – aspekty praktyczne, *Nowa Medycyna* 1/2010, s. 8-11, <http://www.czytelniamedyczna.pl/3322,dziedziczny-nie-zwiazany-z-polipowatoscia-rak-jelita-grubego-aspekty-praktyczne.html> (dostęp: 07.12.2021)

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ESGO-ESTRO-ESP, 2020,** ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma, <https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/31/1/12.full.pdf> (dostęp: 10.12.2021).
- ESMO, 2013** Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi33-vi38. <https://www.g-ba.de/beschluesse/5155/>
- G-BA** [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5155/2021-12-02\\_AM-RL\\_XII\\_Dostarlimab\\_D-699.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5155/2021-12-02_AM-RL_XII_Dostarlimab_D-699.pdf) (dostęp: 15.12.2021)
- IQWiG** <https://www.iqwig.de/projekte/a21-84.html> (dostęp: 15.12.2021) [https://www.iqwig.de/download/a21-84\\_dostarlimab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-84_dostarlimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf) (dostęp: 15.12.2021)
- NCCN, 2021** Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Uterine Neoplasms Version 1.2022 – November 4, 2021
- PTGO, 2016 wg ESMO-ESGO-ESTRO** <http://ptgo.pl/wp-content/uploads/RakEndometrium-PodreczneAlgorytmy.pdf>, (dostęp: 10.12.2021), <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2935337-2> (dostęp: 10.12.2021)
- PTGO, 2017** Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium, *Curr Gynecol Oncol*, 2017
- PTOK, 2013** Nowotwory kobiecego układu płciowego, PTOK, 2013

### Pozostałe publikacje

- American Cancer Society** American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2022, <https://www.cancer.org> (dostęp 30.01.2022)
- EudraVigilance** <https://www.adrreports.eu/pl/eudravigilance.html> (dostęp: 02.12.2021)
- EMA, ChPL, Jemperli** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp )
- EMA, Assessment Report, Jemperli** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report_en.pdf), (dostęp 02.12.2021)

---

<b>FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)</b>	<a href="https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard">https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard</a> (dostęp: 02.12.2021)
<b>PTP, 2013</b>	Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów, Polskie Towarzystwo Patologów, 2013
<b>Rejestr KRN</b>	<a href="http://onkologia.org.pl/">http://onkologia.org.pl/</a> , (dostęp: 05.01.2022)
<b>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych</b>	<a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r</a> (dostęp: 10.01.2022 r)
<b>URPL</b>	<a href="http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa">http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa</a> (dostęp: 02.12.2021)
<b>VigiAccess</b>	<a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (dostęp: 02.12.2021)
<b>Oncogene 1</b>	<a href="http://oncogene.pl/badania/mmr-badanie-antygenow/">http://oncogene.pl/badania/mmr-badanie-antygenow/</a> data dostępu 18.01.2022
<b>Oncogene 2</b>	<a href="http://oncogene.pl/badania/msi-badanie-niestabilnosci-mikrosatelitarnej/">http://oncogene.pl/badania/msi-badanie-niestabilnosci-mikrosatelitarnej/</a> data dostępu 18.01.2022
<b>Szpital 1 – cennik</b>	<a href="https://szpital-jedrzejow.pl/szpital-jedrzejow-cennik-laboratorium">https://szpital-jedrzejow.pl/szpital-jedrzejow-cennik-laboratorium</a> data dostępu 18.01.2022
<b>WCO</b>	<a href="https://wco.pl/cennik-uslug-medycznych-histopatologia/">https://wco.pl/cennik-uslug-medycznych-histopatologia/</a> data dostępu 18.01.2022
<b>Szpital 2 – cennik</b>	<a href="http://szpitaliarocin.pl/wp-content/uploads/2017/09/cennik_specjalistyczny.pdf">http://szpitaliarocin.pl/wp-content/uploads/2017/09/cennik_specjalistyczny.pdf</a> data dostępu 18.01.2022
<b>Szpital 3 – cennik</b>	<a href="https://www.pib-nio.pl/wp-content/uploads/2021/05/3_CENNIK_2021_07.05.2021.pdf">https://www.pib-nio.pl/wp-content/uploads/2021/05/3_CENNIK_2021_07.05.2021.pdf</a> data dostępu 18.01.2022



---

## ZAŁĄCZNIKI

### 1. Załącznik 1 – Fragmenty EPAR dla leku Jemperli

#### Disease or condition

The claimed indication is: “Dostarlimab is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H) recurrent or advanced endometrial cancer (EC) that has progressed on or following prior treatment with a platinum-containing regimen.”

The population defined as ‘recurrent’ or ‘advanced’ endometrial cancer (EC) is constituted by patients with stage  $\geq$  IIIB endometrial cancer that have already received 1 or 2 lines of anti-cancer therapy, out of which one must have been a platinum doublet.

#### Epidemiology and risk factors

Worldwide, there were 417,367 new cases of EC and 97 370 deaths due to EC in 2020. In Europe, there were a total of 130,051 new cases of EC and 29,963 deaths due to EC in 2020 (GLOBOCAN 2020, corpus uteri cancer (ICD-10 category C54)).

Endometrial cancer is predominantly a disease of post-menopausal women and most common in women over 50 years of age. A woman’s risk of developing endometrial cancer by the age of 75 is estimated to range from 0.6% in developing countries to 1.6% in developed countries (Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90).

Risk factors include age, obesity, diabetes mellitus, nulliparity, late menopause, unopposed oestrogen intake or oestrogen-producing tumours, a history of breast cancer and the use of tamoxifen (Berek JS, Hacker NF. Berek and Hacker’s Gynecologic Oncology. 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.).

#### Biologic features

EC can be classified as dMMR or mismatch repair (MMR) proficient based on the absence or presence of proteins that play a critical role in the MMR process. Defective DNA MMR results in genetic hypermutability known as microsatellite instability (MSI). The resulting accumulation of base pair mismatches interferes with DNA replication and drives genome instability (Kloor et al, 2016). Genome instability can manifest within microsatellites, which are repetitive DNA sequences (1 to 6 bases in length) found in coding and noncoding regions throughout the genome, a finding referred to as MSI. In literature and industry guidelines, the terms dMMR and MSI-H are used interchangeably. Tumours with the highest frequency of this biomarker are colorectal, endometrial and other gastrointestinal cancers (Bonneville R et al, 2017).

The European Society for Medical Oncology (ESMO) recommends the MMR immunohistochemistry (IHC) as the first method for MSI testing. National comprehensive Cancer Network (NCCN) colon cancer guidelines note that “IHC for MMR and polymerase chain reaction (PCR) for MSI are different assays measuring the same biological effect”.

EC is one of the cancers with a high observed rate of dMMR/MSI-H (average of approximately 34%). The incidence, however, varies depending on histology and tumour grade (Mittica et al, 2017). The rate of dMMR/MSI-H is lower in low-grade endometrial tumours (28.6%) than in high-grade endometrial tumours (54.3%). Although data on MMR/MSI status in the metastatic setting are limited, the rate of dMMR/MSI-H in EC classified as Stage III or IV according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) was shown to range from 6% to 17% (Basil et al, 2000).

#### Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Endometrial cancer (EC) develops in the lining of the uterus, called the endometrium. This is the most common type of uterine cancer, accounting for more than 90 percent of cases.

Most endometrial carcinomas are diagnosed at an early stage (FIGO stages I or II) since abnormal uterine bleeding is the presenting symptom in 90% of cases (ESMO Clinical practice guideline). However, an estimated 10%-15% of endometrial carcinomas recur and 80%-90% of recurrences occur within 3 years (Sohaib SA et al, 2007).

The overall prognosis of EC is mainly dependent on the stage at diagnosis and tumour histology. Earlier stages and endometrioid histology are associated with better prognosis, whereas advanced stages and non-endometrioid histologies such as serous, clear cell, and mixed are known to be associated with a worse prognosis (Morice P et al, Endometrial cancer. Lancet. 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108).

---

## Management

Approximately 20% of patients are diagnosed with advanced or metastatic disease (Stage III or IV) and systemic chemotherapy becomes a critical component of initial treatment, as surgery alone is unlikely to cure the disease (Miller DS. 2009;).

Depending on the extent and location of recurrent disease, histology, and patients' overall health, including comorbidities, surgery, radiation therapy, chemotherapy, or hormone therapy can be considered as treatment options:

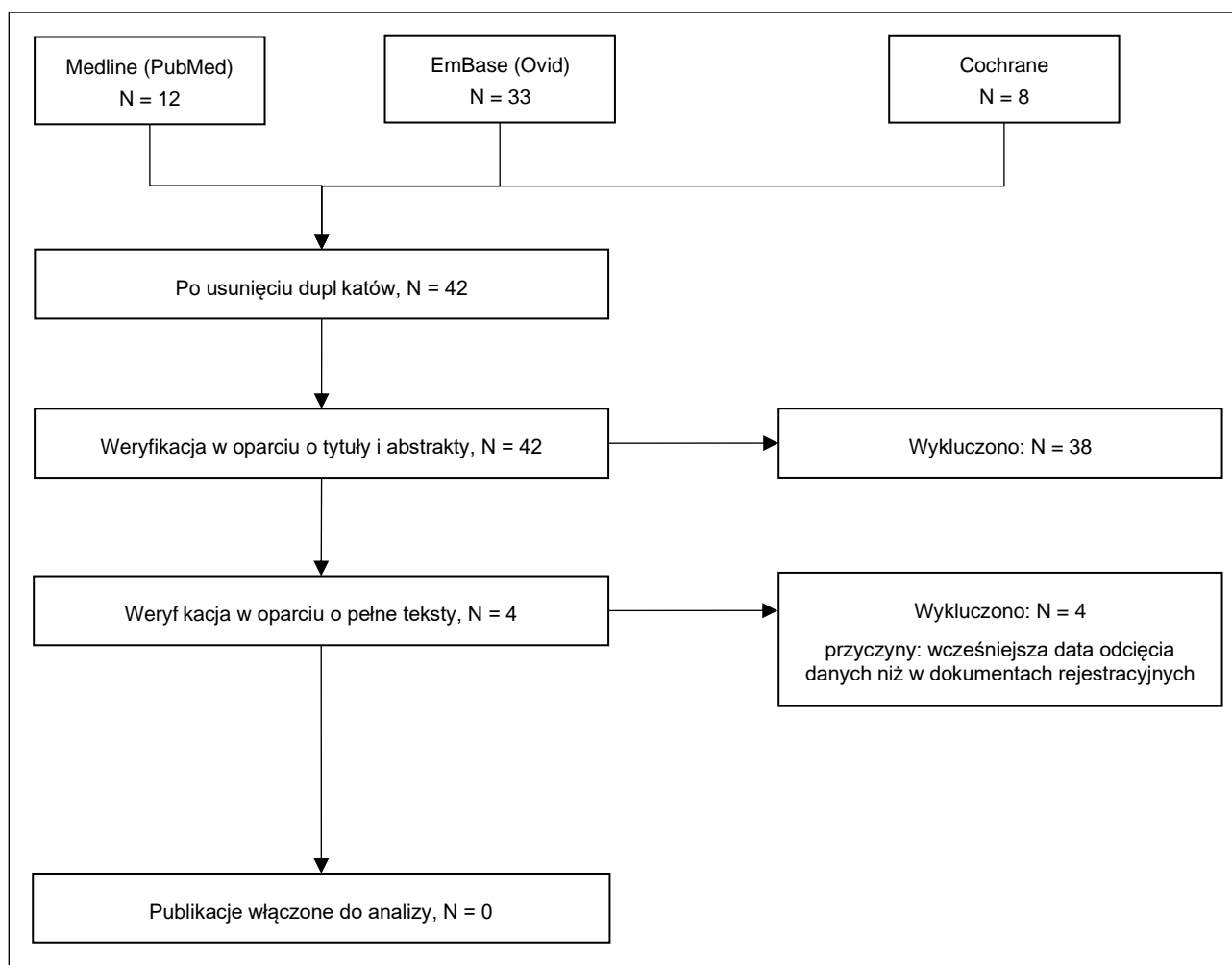
- For patients with advanced or recurrent disease of any histological subtype, surgery is recommended only when optimal cytoreduction can be achieved.
- Radiation therapy is indicated in patients with an isolated vaginal relapse, and radical radiotherapy may be used as primary treatment in patients with unresectable disease or in those who have medical contraindications to surgery.
- Systemic palliative therapy options include hormone therapy and chemotherapy; treatment selection is based on several factors, including histopathological and clinical features of the patient. Hormone therapy is indicated for patients with advanced or recurrent EC and endometrioid histology and has demonstrated a favourable toxicity profile. Patients with Grade 1 to 2 endometrioid tumours and those with hormone receptor-positive disease are most likely to experience clinical benefit from hormone therapy (ESMO Clinical practice guideline).

Carboplatin and paclitaxel is considered as the standard of care (SOC) in first line setting to treat the advanced or metastatic EC based on its similar efficacy and less toxicity compared to cisplatin, doxorubicin and paclitaxel (ESMO guidance: Colombo, N et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(1), 2-30.).

There are no approved therapies or specific regimens recommended by consensus guidelines as standard of care (SOC) for patients who have progressed on or after treatment with a platinum-containing regimen, (Colombo et al. 2016).

Currently available systemic therapy options for recurrent or advanced EC in the second-line setting (prior exposure to platinum-containing therapy) are summarized in the table below. None of the treatments have received approval for use in patients with EC in the EU.

## 2. Załącznik 2 – Diagramy selekcji publikacji



Rysunek 5. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Jemperli

## 3. Załącznik 3 – Strategie wyszukiwania

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Jemperli w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 13.01.2022)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	(((endometrial cancer[Title/Abstract] OR (Endometrial neoplasms[Title/Abstract])) OR ("Endometrial Neoplasms"[Mesh])) AND (((MSI-H[Title/Abstract] OR (microsatellite instability-high[Title/Abstract])) OR (dMMR[Title/Abstract])) OR (mismatch repair deficient[Title/Abstract]))) AND ((dostarlimab[Title/Abstract] OR (Jemperli[Title/Abstract]))	12
#13	(dostarlimab[Title/Abstract] OR (Jemperli[Title/Abstract]))	24
#12	Jemperli[Title/Abstract]	6
#11	dostarlimab[Title/Abstract]	24
#10	(((endometrial cancer[Title/Abstract] OR (Endometrial neoplasms[Title/Abstract])) OR ("Endometrial Neoplasms"[Mesh])) AND (((MSI-H[Title/Abstract] OR (microsatellite instability-high[Title/Abstract])) OR (dMMR[Title/Abstract])) OR (mismatch repair deficient[Title/Abstract]))	246
#9	((MSI-H[Title/Abstract] OR (microsatellite instability-high[Title/Abstract])) OR (dMMR[Title/Abstract])) OR (mismatch repair deficient[Title/Abstract])	2 856
#8	MSI-H[Title/Abstract]	1 593
#7	microsatellite instability-high[Title/Abstract]	562
#6	dMMR[Title/Abstract]	635
#5	mismatch repair deficient[Title/Abstract]	814
#4	((endometrial cancer[Title/Abstract] OR (Endometrial neoplasms[Title/Abstract])) OR ("Endometrial Neoplasms"[Mesh]))	31 185
#3	endometrial cancer[Title/Abstract]	19 105

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	Endometrial neoplasms[Title/Abstract]	493
#1	"Endometrial Neoplasms"[Mesh]	23 739

**Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Jemperli w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 13.01.2022)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	#14 AND #10	8
#14	#12 OR #13	31
#13	(Jemperli):ti,ab,kw	1
#12	(dostarlimab):ti,ab,kw	31
#11	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#10	#8 AND #9	42
#9	#1 OR #2 OR #3	2 476
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	286
#7	(MSI-H):ti,ab,kw	121
#6	(microsatellite instability-high):ti,ab,kw	71
#5	(dMMR):ti,ab,kw	129
#4	(mismatch repair deficient):ti,ab,kw	168
#3	(ENDOMETRIAL NEOPLASMS):ti,ab,kw	1 069
#2	(endometrial cancer):ti,ab,kw	2 236
#1	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	676

**Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Jemperli w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 13.01.2022)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	10 and 13	33
#13	11 or 12	68
#12	Jemperli.ab,kf,ti.	6
#11	dostarlimab.ab,kf,ti.	68
#10	4 and 9	635
#9	5 or 6 or 7 or 8	4 997
#8	MSI-H.ab,kf,ti.	3 062
#7	microsatellite instability-high.ab,kf,ti.	956
#6	dMMR.ab,kf,ti.	1 255
#5	mismatch repair deficient.ab,kf,ti.	1 194
#4	1 or 2 or 3	68 711
#3	endometrial cancer.ab,kf,ti.	29 879
#2	Endometrial Neoplasms.ab,kf,ti.	990
#1	exp endometrium tumor/	65 723